

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
Обрезан А.Г.
«4» мая 2017 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ (ДИПЛОМНАЯ) РАБОТА

НА ТЕМУ: Гипотиреоз у больных туберкулёзом, получающих
тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

Выполнила студентка
Потанина О.Н.
604 группы

Научный руководитель
д.м.н., доцент Арчакова Л.И.

Санкт-Петербург
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и символов	3
Введение	4
Глава 1. Литературный обзор	8
1.1. Гипотиреоз: краткое описание	8
1.2. Медикаментозный гипотиреоз у больных туберкулёзом	10
1.3. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат: история открытия, результаты клинических исследований	17
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования	23
2.1. Материал исследования	23
2.2. Методы исследования	29
2.3. Статистический анализ результатов	30
Глава 3. Результаты собственных исследований	31
3.1. Особенности клинической картины гипотиреоза в основной группе исследования	31
3.2. Особенности результатов лабораторных и инструментальных исследований	33
3.3. Особенности медикаментозной коррекции гипотиреоза у больных туберкулёзом	41
Заключение	43
Выводы	46
Список литературы	47
Приложения	54
Приложение 1. Опубликованные научные работы по теме ВКР	54

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

АЛТ - Аланинаминотрансфераза
АСТ – Аспартатаминотрансфераза
АТ_{ТПО} – Антитела к тиреопероксидазе
ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИМТ – Индекс массы тела
КФК - Креатининфосфокиназа
ЛДГ - Лактатдегидрогеназа
МБТ - Микобактерии туберкулеза
мМЕ - Мили-международные единицы
МЛУ - Множественная лекарственная устойчивость
НИИ – Научно-исследовательский институт
ПАСК - Парааминосалициловая кислота
СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
ТТГ – Тиреотропный гормон (тиреотропин, тиротропин)
Т₃ - Трийодтиронин
Т₄ – Тетрайодтиронин (тироксин, левотироксин)
ШЛУ - Широкая лекарственная устойчивость
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЮАР - Южно-Африканская Республика

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз по-прежнему остаётся в числе десяти ведущих причин смерти на планете: в 2015 г. в мире было зарегистрировано 10,4 миллиона новых случаев и 1,4 миллиона смертельных исходов. По сравнению с 2014г. общая заболеваемость снизилась лишь на 1,5% [56].

В Российской Федерации с 2009 года регистрируется постепенное снижение заболеваемости, распространённости и смертности от туберкулёза [1,2,13,22]. В 2016 г. заболеваемость составила 57,7 на 100 000 населения [17] (с учётом заболеваемости туберкулёзом ВИЧ-позитивных пациентов – 7,9 на 100 000 [56]). В 2000г. данный показатель составлял 90,4 на 100 000 [14]. Подавляющее большинство больных – люди трудоспособного возраста. У женщин заболевание диагностируется чаще в возрасте 25-34 года, у мужчин – в возрасте 35-44 года. В 2015г туберкулёз стал причиной смерти 15 тысяч россиян без учёта ВИЧ-позитивных умерших [56].

Лекарственная устойчивость возбудителя остаётся одной из самых острых проблем в фтизиатрии. В 2015г. в мире зарегистрировано 480 тысяч больных с устойчивостью МБТ к изониазиду и рифампицину (МЛУ) и 100 тысяч - с устойчивостью только к рифампицину [56]. В России с 2002 по 2012гг.. доля пациентов с МЛУ возбудителя выросла в два раза, в 2015г. составив 22% (42 тысячи больных) [14,18,20,56]. По прогнозам Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения в 2020г. $\frac{2}{3}$ бактериовыделителей будут иметь МЛУ-туберкулёз (*Рис. 1*).

Ещё большую тревогу вызывает рост числа больных с ШЛУ возбудителя (устойчивость к изониазиду, рифампицину, любому представителю фторхинолонов и одному из группы инъекционных противотуберкулезных препаратов 2-го ряда: канамицину, амикацину, капреомицину) [12]. В 2015 г. в мире зарегистрировано в два раза больше больных ШЛУ-туберкулёзом по сравнению с предыдущим годом.

Большинство случаев выявлено в Индии (2130 человек), Украине (1206 человек) и России (1205 человек) [56].

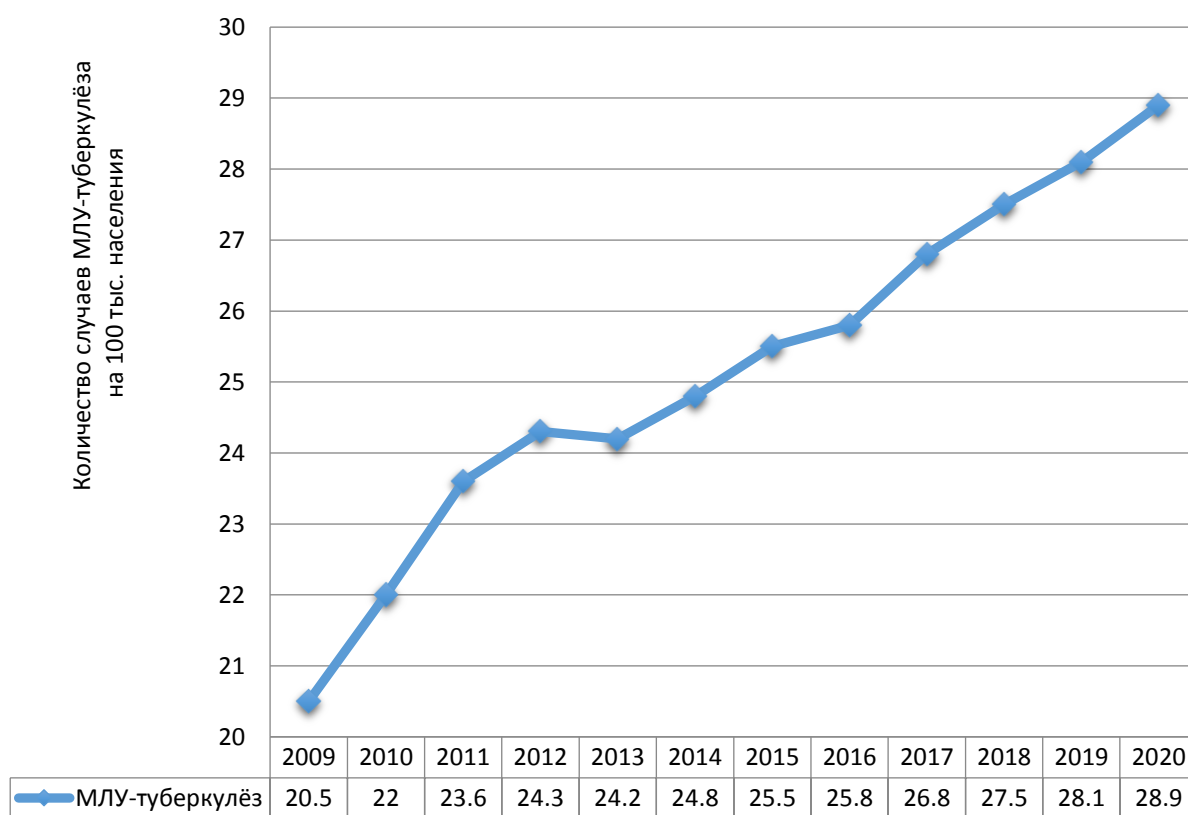


Рис. 1. Динамика распространенности МЛУ-туберкулёза и прогноз до 2020г. [17].

Лечение лекарственно устойчивого туберкулёза обычно требует минимум 18-24 месяцев с использованием препаратов второй линии. Но, по данным ВОЗ, только у 52% больных с МЛУ-туберкулёзом антибактериальная терапия оказывается эффективной [56]. Рост заболеваемости туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя, недостаточная эффективность существующих противотуберкулёзных препаратов при лечении данных больных требуют поиска новых лекарственных средств.

В 2012г. в России был зарегистрирован тиюреидоиминометил-пиридиния перхлорат, эффективность которого была продемонстрирована в отечественных исследованиях [1,7-9,18,25,]. Однако, исследуемый препарат

не прошёл ни одного рецензированного клинического испытания за рубежом, и американская организация «Treatment Action Group» считает, что безопасность тиюреидоиминометилпиридиния перхлората не доказана [54]. Терапия препаратами второго ряда сопровождается широким спектром побочных явлений. Наиболее часто при включении в терапию тиюреидоиминометилпиридиния перхлората возникают диспепсические явления, аллергические реакции, изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, нарушение функции щитовидной железы [1,2,8,16,18].

Особого внимания заслуживает влияние тиюреидоиминометилпиридиния перхлората на функционирование щитовидной железы, которое проявляется развитием гипотиреоза [2,10,16,25]. Данное нежелательное явление при проведении противотуберкулёзной терапии может существенно снижать приверженность пациентов к лечению. Также дефицит гормонов щитовидной железы ухудшает прогноз у больных туберкулёзом по сравнению с эутиреодными больными [22].

К гипотиреозу может приводить также приём ПАСК, этионамида и протионамида [21,43,44,49]. С данными соединения тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат нередко сочетается [16], что теоретически может приводить к тяжёлому нарушению функции щитовидной железы. 4.5% впервые выявленных больных туберкулёзом россиян являются ВИЧ-инфицированными [56], а антиретровирусная терапия также может осложняться развитием гипотиреоза [43,44,37].

Гипотиреоз у больных, получающих тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, является недостаточно изученной проблемой. В исследованиях, проведенных в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии, сообщается, что у 16,1-24% больных, получающих комбинацию ПАСК, этионамид/протионамид и тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, выявляется гипотиреоз [25,2]. В группе пациентов, принимающих изучаемый препарат, достоверно чаще было диагностировано данное эндокринное нарушение по сравнению с группой принимающих только ПАСК и

этионамид/протионамид из «гипотиреозогенных» препаратов [10]. Но лабораторному исследованию в указанных работах подлежала кровь только тех пациентов, которые вызвали подозрение у лечащего врача на нарушение функции щитовидной железы. Эти больные могли быть только «вершиной айсберга» и реальная частота данного осложнения может оказаться значительно больше.

Цель исследования:

определить особенности гипотиреоза у больных туберкулёзом, получающих тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Задачи:

1. Определить особенности клинической картины гипотиреоза у больных, получающих тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат.
2. Изучить выраженность лабораторных проявлений нарушения функции щитовидной железы у наблюдаемых больных.
3. Выявить особенности коррекции тиреойдного статуса в изучаемой совокупности.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. ГИПОТИРЕОЗ: КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Гипотиреоз (гипотироз) - это синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов [19]. Выделяют первичный (разрушение или недостаток ткани щитовидной железы, нарушение синтеза T_3 и T_4), вторичный (недостаточная выработка ТТГ гипофизом) и третичный (недостаточная выработка тиреолиберина гипоталамусом) гипотиреоз. Центральный (вторичный и третичный) гипотиреоз диагностируется менее чем в 1% случаев. Распространенность субклинического снижения функции щитовидной железы в популяции – 4,3-8,5%, манифестного – 0,3-0,4% [33]. Наиболее частые причины снижения концентрации гормонов щитовидной железы в крови это дефицит йода в окружающей среде и аутоиммунный тиреоидит [33]. Данный синдром может быть субклиническим (повышение ТТГ, свободный T_4 в пределах нормы) и манифестным (повышение ТТГ, снижение свободного T_4) [3,33]. При субклиническом гипотиреозе ТТГ, как правило, более 10 мМЕ/л [33,40].

Снижение концентрации тиреоидных гормонов приводит к нарушениям со стороны всех органов и систем организма, что объясняет полисимптомность данной патологии. Наиболее частыми жалобами пациентов являются слабость, сухость кожи, зябкость, судороги, осиплость голоса и запор [33]. При дефиците йодтиронинов возникает муцинозный отёк тканей: одутловатое лицо, периорбитальные отёки. Отёчность слизистой оболочки гортани приводит к изменению тембра голоса. Наблюдаются прикусы слизистой оболочки щёк, реже губ и языка – симптом Строева [15]. Отёк слизистой оболочки евстахиевой трубы приводит к снижению слуха. При гипотиреозе часто повышается вес пациента. Со стороны кожи и придатков выявляются следующие изменения: бледно-желтушная сухая кожа, редкие, сухие, ломкие волосы, гиперкератоз кожи локтей (симптом Бэра). Со стороны органов желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита,

дискинезия желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь. Кардиологическими «масками» гипотиреоза могут быть: диастолическая гипертензия, брадикардия, гидроперикард, удлинения интервалов и неспецифические изменения реполяризации на ЭКГ, снижение ударного объёма. Со стороны опорно-двигательной системы выявляются полиартрит, мышечная слабость, медлительность движений. У женщин нарушается менструальный цикл, возможно бесплодие. Изменяется функционирование головного мозга: нарушается память, снижается интеллект, возможно развитие депрессии [19,33].

При дефиците йодтиронинов повышается концентрации сывороточного креатинина. Снижается СКФ вследствие сниженного сердечного выброса и ухудшения почечного кровообращения. Кроме этого при гипотиреозе повышается высвобождение креатинина из мышц. В связи с этим рассчитанная скорость клубочковой фильтрации может быть занижена [28].

При выполнении лабораторных исследований крови обнаруживают: гипо-/нормо- или гиперхромную анемию, гипонатриемию, гипоглекемию, повышение содержания КФК, миоглобина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов [19,33].

Дефицит тиреоидных гормонов восполняется препаратами левотироксина. Целью лечения является поддержание ТТГ в пределах нормального диапазона (0,45-4,12 мМЕ/л) [33], иногда указывается более узкий диапазон - 0,5-1,5 мМЕ/л [19]. Вопрос о необходимости лечения субклинического гипотиреоза остаётся открытым [33,40]. Некоторые авторы рекомендуют начинать заместительную гормональную терапию субклинического снижения функции щитовидной железы при выявлении стойкого повышения ТТГ и обнаружении антител к тиреопероксидазе [19]. Другие – при наличии симптомов гипотиреоза, признаков ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности или факторов риска развития данных заболеваний [33].

1.2. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Известно, что лечение МЛУ-туберкулёза может сопровождаться развитием гипотиреоза. Зачастую данный синдром имеет неявные проявления, а даже если такие симптомы как слабость, утомляемость, сухость кожи, выпадение волос, нарушения сна, раздражительность становятся выраженными, они могут быть расценены как проявления туберкулёзной интоксикации [21,35,49].

С другой стороны, лечение туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя сопровождается широким спектром побочных реакций (*Таб. 1*). Многие из них, будучи проявлениями гипотиреоза (депрессия, психоз, судороги, головная боль, нарушения сна, артралгии, дерматологические проявления, периферическая нейропатия), могут ошибочно объясняться врачом как побочные эффекты терапии. Повышение уровня печёночных ферментов – нередкое осложнение терапии туберкулёза, возможно и при нарушении функции щитовидной железы. Снижение слуха может приводить к ошибочной отмене аминогликозидов, если этот симптом стал проявлением дефицита тиреоидных гормонов. И, наконец, в некоторых случаях возможно потенцирование гипотиреозом побочных эффектов противотуберкулёзной терапии.

К гипотиреозу может приводить приём таких противотуберкулёзных препаратов, как ПАСК, этионамид и протионамид [21,43,44,49]. Предполагается, что данные препараты нарушают процесс органификации йода [30,49] и ингибирует процесс входа йода в клетку [29,30]. Влияние на захват йодид-анионов тиреоцитом признаётся не всеми исследователями [22]. В эксперименте показано, что эффект этионамида дозозависим [30].

Таб. 1. Наиболее частые побочные эффекты терапии лекарственно устойчивого туберкулёза [21,32,38,45,50]

Нежелательная реакция	Частота	Предполагаемые агенты *
Тошнота и рвота	32,8-75.4%	Km, Cap, Fq, Cs, PAS, Eth, Pt, Z
Диаррея	21,1-46.3%	Km, Cap, Fq, PAS, Eth, Pt
Нефротоксичность	3,3-9.8%	Km, Cap
Гепатотоксичность	16.8%	Z, E, Eth, Pt, PAS
Гипокалиемия	33.2%	Cap
Депрессия	8.6-26,5%	Fq, Cs, Eth, E
Психоз	10-11.9%	Cs, Eth, Ter
Судороги	4-11.5%	Km, Cs, Ter
Головокружение	14,3%	Cs, Km, Cap, Fq
Ототоксичность	6,7-15.6%	Cap, Km, Eth, Pt
Головная боль	11,7%	Cs, Fq
Нарушения сна	11,6%	Cs, Fq
Артралгии	6,7-47.1%	Km, Cap Fq, Cs, PAS, Eth, Pt, Z
Дерматологические проявления	16.0-43,3%	Eth, Z
Периферическая нейропатия	4.1-20%	Km, Cap, Eth, Pt, Cs

*Cap - капреомицин, Cs - циклосерин, E - этамбутол, Eth – этионамид, Fq - фторхинолоны, Km - канамицин, PAS - ПАСК, Pt - протионамид, Ter – тиризидон, Z - пиризинамид.

Также рифампицин, индуктор микросомальных ферментов печени, ускоряет разрушение тироксина и приводит к увеличению щитовидной железы в объёме. ТТГ при этом, как правило, не изменяется [22,48]. Сообщается о случаях развития рифампицин-индуцированного гипотиреоза с повышением ТТГ до 170 мМЕ/л у пациентов тиреоидитом Хашимото [53]. Данное лекарство не используется при лечении МЛУ- и ШЛУ-туберкулёза, но часто используется до диагностики лекарственной устойчивости МБТ.

Об индуцированном ПАСК гипотиреозе впервые было сообщено в 1951 г. [27], спустя 5 лет после внедрения препарата в клиническую практику [29]. Первое сообщение о развитии данного осложнения при терапии этионамидом было сделано в 1965г [30,49]. Долгое время частота медикаментозного гипотиреоза у больных туберкулёзом считалась очень низкой, и сообщалось о единичных случаях такого нарушения [29,30,41,52]. В 1998 г. впервые описан случай гипотиреоза при терапии обоими препаратами [52].

Исследования функционального состояния щитовидной железы у больных, получающих терапию по поводу лекарственно устойчивой туберкулёзной инфекции, проводились в разных регионах мира (Таб.2). Во всех перечисленных работах сообщается и развитии гипотиреоза у пациентов, принимающих ПАСК, этионамид, протионамид или комбинации из этих препаратов. Главные недостатки большинства исследований: определение концентрации ТТГ и тиреоидных гормонов только при появлении у лечащего врача подозрений на развитие нежелательной реакции со стороны щитовидной железы [21,32,43] не выяснялось, имеется ли дефицит йода у больного [21,24,32,43,44,47,50], не определялись антитиреоидные антитела [21,24,32,43,44,47,49,50]. Также большинство работ были выполнены ретроспективно, за исключением нескольких проспективных [22,43,47]. Все пациенты получали лечение МЛУ-туберкулёза.

В исследованиях, где определялся уровень ТТГ до старта противотуберкулёзной терапии, сообщается о редких случаях его повышения более 10 мМЕ/л (0,8% [21], 8,3% [49], среднее значение ТТГ 4,11 [21].

Средняя концентрация ТТГ при обнаружении гипотиреоза составила 12,86 (10,12–30,67) мМЕ/л [21], $25,0 \pm 29$ мМЕ/л [50], до 16,5 мМЕ/л [22].

Объём железы был увеличен у 33,3% больных с гипотиреозом. Зоб развивался в среднем через 8 (6-18) месяцев [26].

Таб. 2. Основные результаты и характеристика исследований гипотиреоза как осложнения лечения МЛУ-туберкулёза

Страна исследования [источник]	Количество пациентов	Доля пациентов с гипотиреозом *	Среднее время, от начала лечения до диагностики гипотиреоза, дней	Доли пациентов, принимавших ПАСК и тионамиды
Индия [21]	488	3.9%	153 (32–441)	<i>Большинство - только Et</i>
Индия [47]	76	7%	<i>Не указано</i>	<i>Большинство - только Et</i>
Перу [32]	60	10%	324	Et – 81,7% Pas - 95%
Индия [26]	54	11%	240 (180-390)	Et – 100% Pas – 25,92%
Ботсвана [43]	452	16.2%	260 (132–365)	Et - 85% Pas – 33%
Россия (Томск) [50]	244	17.2%	180 (29 –501)	Et/Pt - 75,4% Pas – 88,9%
Индия [44]	188	23%	менее 90 для 74% больных	Et - 88% Pas – 12%
ЮАР [24]	91	36%	<i>Не указано</i>	Et - 100% Pas – 0%
Пакистан [22]	50	38%	<i>Не указано</i>	Et – 100% Pas - 66%
Египет [31]	200	39.5%	<i>Не указано</i>	<i>Большинство - Et + Pas</i>
Лесото [49]	186	69%	130	Et/Pt - 97,3% Pas – 96,2%

*Гипотиреоз, определялся, как повышение концентрации ТТГ более 10 мМЕ/л. Et – этионамид, Pt – протионамид.

В большинстве работ не было обнаружено зависимости между риском развития гипотиреоза и полом [21,31,44,49], возрастом [21,43,44,49], наличием ВИЧ-инфекции [24,43,49], концентрацией гемоглобина [49], альбумина [49], ИМТ [49]. В одном исследовании было выявлено, что мужской пол является фактором риска развития гипотиреоза [43]. Ученые из Лондона предполагают, что больные туберкулёзом, проживающие в местностях с дефицитом йода, имеют больший риск развития гипотиреоза, более раннее его начало и медленное восстановление [35].

При обобщении результатов работ из Эстонии, Латвии, Перу, Филиппин и России (Томск) (всего 818 пациентов) выяснилось, что только в 3.5% случаев был диагностирован гипотиреоз [45]. Как видно из *Таб. 2* частота гипотиреоза значительно варьирует от 3,9% до 69%. Причины такой вариабельности неизвестны. Минимальные показатели - 3.9% [21] и 7% [47], можно объяснить тем, что большинство пациентов в данных наблюдениях не принимали ПАСК. Прослеживается связь между долей больных, получавших ПАСК и тионамиды и частотой гипотиреоза. Антиретровирусную терапию получали только пациенты из [21] – 4,8%, [49] – 67,6, [24] – 81%, [43] – 93,1%. Скорее всего, на риск повышения ТТГ оказывает влияние множество факторов: организация исследования, состав и особенности наблюдаемой когорты, период наблюдения, схемы терапии и дозы лекарственных средств.

В среднем гипотиреоз диагностировали через 130-324 дней после начала противотуберкулёзной терапии (*Таб. 2*). В работе, где выявлена наибольшая скорость развития гипотиреоза (в среднем через 130 дней), 67,6% больных получали также антиретровирусную терапию.

После диагностики гипотиреоза противотуберкулёзная терапия, как правило, не изменялась [21,43,44,49], но в Томской области, в 7,1% случаев гипотиреоза приняли решение об отмене ПАСК [50]. Назначалась заместительная терапия левотироксином. Эксперты ВОЗ не рекомендуют назначать заместительную терапию тироксином, если уровень ТТГ не

превышает в 1,5-2 раза верхнюю границу нормы [57], что соблюдалось большинством исследователей. Обычно требовалось 50-150 мкг гормона в день [49,57]), приём которого продолжался в среднем в течение месяца после окончания лечения туберкулёза [49], при этом функционирование щитовидной железы в дальнейшем полностью восстанавливалось [30,41,57].

В работе, проведённой в Лесото у большинства больных (88%) определялась активность ТТГ на разных сроках терапии, независимо от жалоб. В данной работе впервые было заявлено о неожиданно высокой встречаемости гипотиреоза как осложнения лечения туберкулёза – 69%. При этом у половины больных ТТГ превысил 20 мМЕ/л, а у 12% был более 100 мМЕ/л. У 46 пациентов определялась концентрация йода в моче, дефицита данного элемента обнаружено не было [49].

Активно изучается вопрос функционирования щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных, получающих лечение МЛУ-туберкулёза. Известно, что такие антиретровирусные препараты как ставудин, ампренавир, диданозин и лопинавир способны вызывать гипотиреоз [37,44]. В исследовании, проведённом в Нигерии, было проведено определение уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ у больных одновременно ВИЧ-инфекцией и МЛУ-туберкулёзом до начала противотуберкулёзной терапии. Было обследовано 115 больных МЛУ-туберкулёзом, 22 (19,13%) из которых были также инфицированы ВИЧ. У 4,35% диагностирован патологический эутиреоидный синдром (значение ТТГ в пределах нормы при сниженном T_3 и/или T_4), у 7,83% субклинический гипотиреоз и у 1,74% субклинический гипертиреоз. Средние значения ТТГ и тиреоидных гормонов в группе больных обоими инфекциями были незначительно выше (для ТТГ) или ниже (для T_3 и T_4) [10]. Изменения тиреоидного статуса при лечении лекарственно устойчивого туберкулёза чаще значительно встречаются среди ВИЧ-положительных пациентов, чем среди ВИЧ-негативных ($p < 0.001$). В 68,4% случаев данные изменения были представлены патологическим

эутиреойдным синдромом (снижение концентрации свободного тироксина при нормальных значениях ТТГ) [38].

Терапия офлоксацином, циклосерином, этамбутолом может привести к развитию депрессии [21,50]. Частота данного заболевания при лечении МЛУ-туберкулёза составляет 8,6-26,5% [26,31,32, 45,50]. Гипотиреоз также может стать причиной депрессивного синдрома [21,19]. Сообщается о случае развития гипотиреоза с депрессией у больного МЛУ-туберкулёзом, где пациент завершил жизнь самоубийством [21]. Вышесказанное наглядно демонстрирует, что нарушение функции щитовидной железы может оказаться фатальным для больного.

Анализ жалоб пациентов с гипотиреозом и без не выявил явных различий за исключением слабости, на неё жаловались 50% и 27,3% больных соответственно. Гиперурикемия и снижение слуха встречались чуть чаще у гипотиреойдных персон [22]. Иногда слабость и запор – основные симптомы [26]. Часто гипотиреоз остаётся бессимптомным [47].

Большинство исследователей рекомендуют, определять концентрацию ТТГ перед стартом лечения лекарственно устойчивого туберкулёза, затем через 2-3 месяца и через 6-9 месяцев [21,49]. ВОЗ рекомендует определять концентрацию ТТГ каждые 3 месяца при комбинации ПАСК и этионамида/протионамида, каждые 6 месяцев при лечении одним из этих препаратов [57].

Сообщается, что дефицит гормонов щитовидной железы может ухудшать прогноз пациентов. В исследовании в Пакистане смерть наступила 23,7 % больных с гипотиреозом, никто из эутиреойдных наблюдаемых не умер ($p=0,074$) [22]. Описан случай тампонады перикарда у больной туберкулёзом с синдромом гипотиреоза [39].

1.3. ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛПИРИДИНИЯ ПЕРХЛОРАТ: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В период с 1978 по 1988 гг. в Иркутском институте химии Сибирского отделения Российской академии наук им. А.Е. Фаворского был синтезирован тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат и продемонстрирована его противотуберкулёзная активность. Данное соединение имеет следующее химическое строение (Рис. 2):

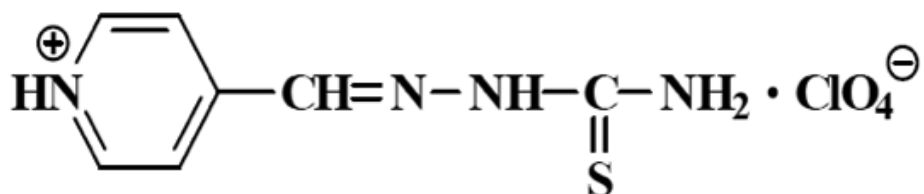


Рис. 2. Химическое строение тиюреидоиминометилпиридиния перхлората[18].

Интересно, что впервые тиюреидоиминометилпиридиний был синтезирован ещё в середине двадцатого века (под названиями thiosemicarbazone of pyridine-4-aldehyde / isonicotinaldehyde thiosemicarbazone), тогда же была обнаружена его противотуберкулёзная активность. Новое соединение оказалось схоже по эффективности с тиацетазоном и значительно уступало изониазиду, в связи с чем всё внимание исследователей было обращено к последнему препарату [23].

Известно, что тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат оказывает бактериостатическое действие на МБТ. Точный механизм действия неизвестен [18,16]. В 2015 г. при сравнении с тиацетазоном, выяснилось, что *in vitro* данные соединения демонстрируют идентичный спектр активности, а микобактерии - перекрёстную резистентность. В результате сравнительного анализа, было высказано предположение, что

тиоуреидоиминометил-пиридиния перхлорат так же, как тиацетазон, является пролекарством, активируется монооксигеназой EthA и нарушает синтез клеточной стенки бактерии [34]. Этим же ферментом активируются протионамид и этионамид [54]. Тиацетазон структурно схож с тиюреидоиминометил-пиридиния перхлоратом, что подтверждает возможность существования у них единой молекулярной мишени (Рис. 3).

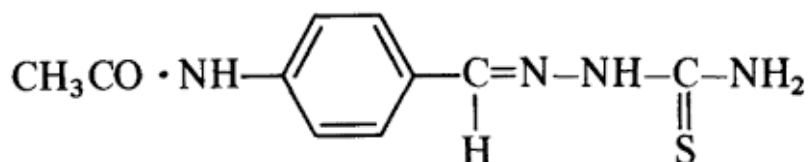


Рис. 3. Химическое строение тиацетазона [23].

С 1987 по 2006 г. проводились доклинические исследования, которые показали, что тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат малотоксичный противотуберкулезный препарат. В 2009г. проведено клиническое исследование I фазы. Не выявлено влияния препарата на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, температуру тела, лабораторные показатели. Обнаружились такие нежелательные явления как сонливость, головная боль, гиперемия лица, слабость [8].

С 2010 по 2012 гг.. тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат прошёл многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование II/III фазы, где он применялся в составе стандартной противотуберкулезной терапии. В испытании препарата участвовало 147 пациентов в течение 3 месяцев. Суточная доза данного лекарственного средства назначалась с учётом веса больного: 50-60 кг по 0.8 г, 60-70 кг – 1,2 г, 70 кг и более – 1,6 г. Примерно у половины больных была выявлена МЛУ возбудителя. Основными жалобами пациентов, возникшими в ходе лечения, были тошнота, рвота, горечь во рту и боль в эпигастрии, в 13 случаях нежелательные явления стали причиной выбывания из исследования. По

сравнению с контрольной группой чаще регистрировались аллергические реакции (5% против 2.1%), которые выражались в появлении зуда, сыпи, покраснения. У одного испытуемого развился отёк Квинке, возможно, связанный с приемом препарата. В 7,0% обнаружилось изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (учащение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, нарушения сердечного ритма). Чаще возникали головная боль и головокружение (8,0% против 4.3%). Большая часть побочных явлений достигала максимального выражения по истечении двух недель лечения, только 13,6% нежелательных явлений проявлялись в первые дни терапии [8]. Информации о функциональном состоянии щитовидной железы у участников вышеописанных исследований, не найдено.

В исследовании, проведённом в 2013-2014 гг. Республике Бурятия, сравнивалась эффективность лечения больных получающих тиюреидоиминотипиридиния перхлорат в комбинации со стандартным четвёртым режимом терапии (28 человек) и получающих только стандартный четвёртый режимом (30 человек). Спустя 4 мес. лечения были получены отрицательные результаты бактериоскопии мокроты в первой группе у 10 (35,8%) пациентов по сравнению со второй группой - 17 (56,6%). Но в первой группе значительно преобладали хронические формы (85,6%) туберкулеза: фиброзно-кавернозный, диссеминированный и отмечен достоверно более широкий спектр устойчивости. Переносимость перхлората значительно не отличалась от переносимости противотуберкулезных препаратов резервного ряда, достоверно во второй группе была лучше, чем в первой группе: 21,5 и 43,4% соответственно ($p < 0,05$) [7].

В ходе дальнейших исследований были получены схожие результаты касательно спектра побочных явлений тиюреидоиминотипиридиния перхлората [1,2,6,25]. С 2013 по 2014 гг. в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии проводились исследования частоты побочных явлений при включении в состав противотуберкулёзной терапии

(пиразинамид, капреомицин, этамбутол / протионамид / этионамид, циклосерин / теризидон и ПАСК) исследуемого препарата (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (10-12 мг/кг*сут), Наиболее часто были зарегистрированы побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота) – 56%, повышение концентрации печёночных трансаминаз и общего билирубина – 44%, нейротоксические реакции (сонливость, головокружение, головная боль, звон в ушах) - 28%, изменения кожи (шелушение, зуд, угревая сыпь, крапивница) – 32%, кардиотоксические проявления – 28%, аллергические реакции – 8,2%. Гипотиреоз развился 24% пациентов, проявлялся симптомами задержки жидкости в организме, сонливостью и снижением артериального давления. Риск развития гипотиреоза не зависел от пола, не приводил к нарушению повседневной активности больного, успешно корректировался заместительной терапией [25].

В другом исследовании в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии чаще, чем в выше описанной работе, регистрировались нейротоксические (41,1%), аллергические реакции (30,7%), реже – со стороны желудочно-кишечного тракта (33,9%), сердечно-сосудистой системы (16,1%). Все пациенты получали тиюуреидоиминометилпиридиния перхлорат (10-12 мг/кг*сут), пиразинамид, капреомицин, левофлоксацин/офлоксацин, ПАСК, часть - циклосерин (78,5%), кларитромицин (8,9%) этамбутол (41,1%), амоксициллин+клавулановая кислота (28,5%) протионамид (16,1%). Риск развития реакций со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее существенный среди всех нежелательных явлений. Гипотиреоз развился 16,1% наблюдаемых в среднем после 3 месяцев терапии [2].

Затем в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии провели сравнительное исследование риска нежелательных реакций у пациентов с МЛУ-туберкулёзом при включении в терапию исследуемого препарата. Пациенты из основной группы принимали 6 препаратов

(тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, пиразинамид, капреомицин, циклосерин/тирезидон, ПАСК/этамбутол, протионамид/этионамид). В контрольной группе получали препараты, названные выше, но вместо тиюреидоиминометилпиридиния перхлората назначался левофлоксацин. Достоверно чаще в первой группе нарушалось функционирование щитовидной железы (18,49% против 0%, $p < 0,01$). Также чаще возникала лихорадка ($p < 0,05$). Риск возникновения нарушений со стороны печени и желудочно-кишечного тракта оказался выше в контрольной группе [10].

В результате исследований, проведённых в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии, описанных выше, впервые было сообщено о развитии гипотиреоза как нежелательного явления противотуберкулёзной терапии у пациентов, получающих тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат. При возникновении данного осложнения отмены изучаемого препарата не требовалось, назначался левотироксин.

Механизм развития гипотиреоза при лечении тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом неизвестен. Обращает на себя внимание наличие в молекуле тиюреидоиминометилпиридиния перхлората остатка тиомочевины, которая является мощным ингибитором тиреопероксидазы и нарушает синтез гормонов щитовидной железы. У грызунов в эксперименте данное соединение способно приводить к развитию гипотиреотической комы [4]. Остаток тиомочевины содержат в своей структуре такие тиреостатики как пропилтиоурацил и тиамазол (*Рис. 4*). Предполагают также, что этионамид и протионамид будучи структурно схожими с данными тиреостатиками, также ингибируют тиреопероксидазу [49].

«Гипотиреозогенным» эффектом обладает и перхлорат-анион, входящий в состав тиюреидоиминометилпиридиния перхлората. Данный ион нарушает транспорт йода в тиреоцит и используется в виде калия перхлората для лечения гипертиреоза [4,19,55]. При употреблении 400-800 мг/сут. тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, больной получает 142-284мг/сут перхлорат-аниона, что немного менее терапевтических доз для

лечения тиреотоксикоза (288-432 мг/сут перхлорат-аниона). Но блокада поглощения йода тиреоцитом длится недолго, в связи с чем перхлорат калия назначается 4-5 раз/сут [55]. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат принимают пациенты один раз в день. Таким образом, наличие перхлората в составе изучаемого препарата может иметь дополнительное значение в развитии гипотиреоза.

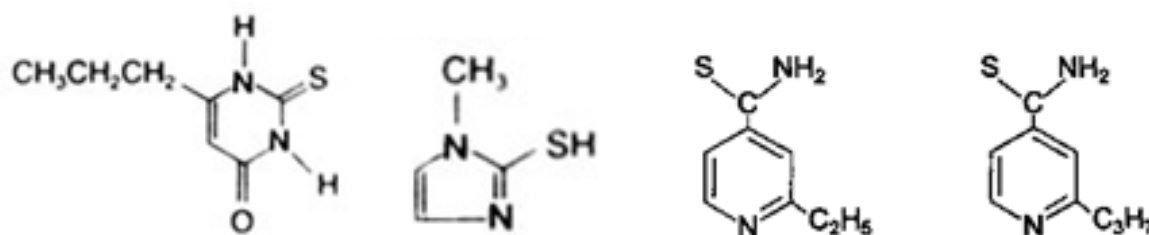


Рис. 4. а) Пропилтиоурцил б) Тиамазол в) Этионамид г) Протионамид

Предположений о механизме нарушения функции щитовидной железы при лечении изучаемым препаратом в литературе не найдено. Вышеописанное объяснение сделано впервые.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было выполнено ретроспективное сплошное исследование по материалам историй болезни пациентов, обратившихся к эндокринологу в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» за период с января 2015г. по декабрь 2016г. и сформированы две группы: I – основная (14 человек) и II – контрольная (10 человек).

2.1. МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2015 и 2016 гг. к эндокринологу в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии обратилось 79 пациентов, из них 62 (78,5%) – госпитализированные больные и 17 (21,5%) человек были консультированы амбулаторно.

Из 62 госпитализированных больных у 38 (61,3%) человек лабораторно был выявлен гипотиреоз (повышение ТТГ более 3,4 мкМЕ/л). Из них у 15 - нарушение функции щитовидной железы до госпитализации, у 4 - диагностирован аутоиммунный тиреоидит, 1 пациентка с ВИЧ – инфекцией. Из оставшихся 18 пациентов, 14 получали тироуреидоиминометилпиридиния перхлорат. Они и были включены в I группу наблюдения.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз туберкулёза лёгких;
- наличие в тироуреидоиминометилпиридиния перхлората в составе противотуберкулёзной терапии;
- зафиксированное хотя бы однократно повышение ТТГ выше верхней границы нормального диапазона.

Критерии исключения:

- заболевания щитовидной железы в анамнезе;
- аутоиммунный тиреоидит;
- ВИЧ-инфекция.

Таким образом, было изучено 14 пациентов — мужчин 50% и женщин 50%. Средний возраст $27 \pm 9,0$ лет. На *Рис. 5* представлено распределение больных туберкулёзом по возрасту и полу.

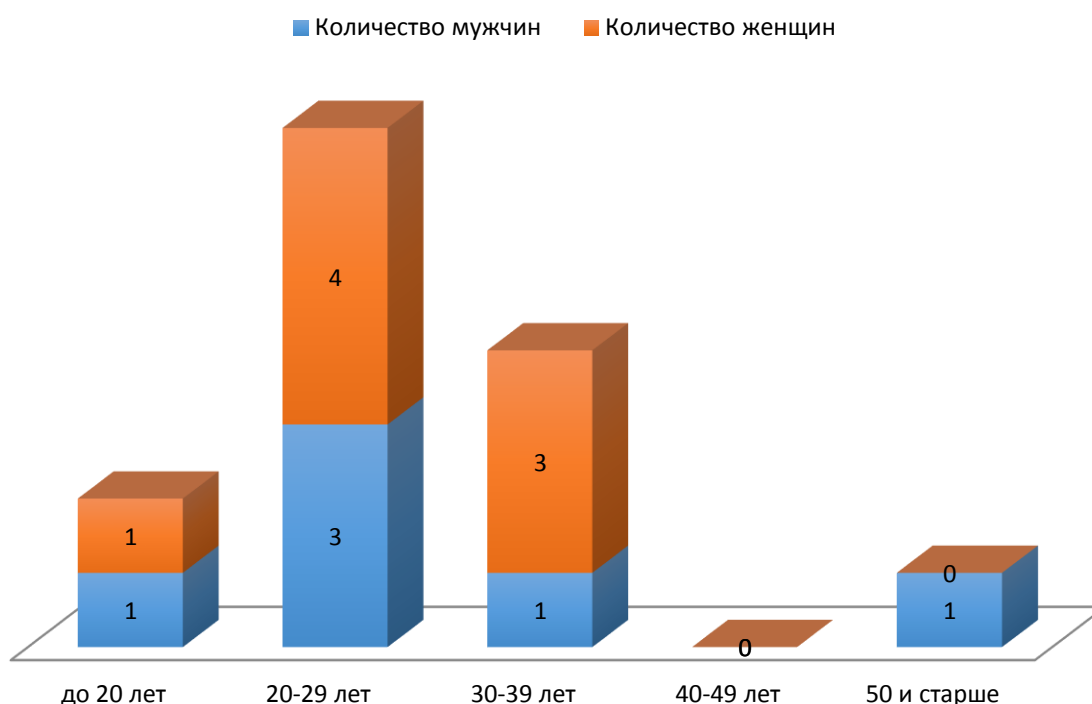


Рис. 5. Распределение пациентов I группы по возрасту и полу

Большинство пациентов (78,6%) входило в возрастную группу от 20 до 39 лет. Самому младшему наблюдаемому 17 лет, самому старшему 52 года.

Среди клинических форм преобладали деструктивные формы туберкулёза лёгких (инфильтративный и фиброзно-кавернозный - 93 %), диссеминированный туберкулёз лёгких был диагностирован в 7 % случаев (*Рис. 6*).

Среднее время наблюдения 202 ± 67 дней.

Микобактерии в мокроте выявляли в 64,3% (9 человек) случаев. При рентгенологическом исследовании наиболее часто наблюдали односторонние изменения – 85,7 % (12), распад лёгочной ткани - 35,7 % (5), состояние после пневмонэктомии – 21,4% (3), после лобэктомии – 7,1 % (1).

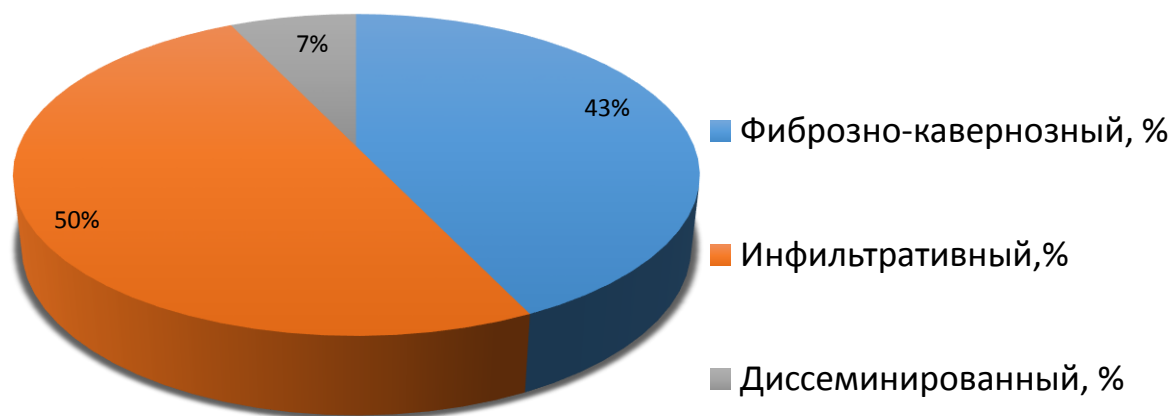


Рис. 6. Распределение больных по клиническим формам туберкулёза лёгких

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто имелись: хроническая обструктивная болезнь лёгких (21,4%), гипертоническая болезнь (7,1%).

Устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду (МЛУ) была обнаружена во всех случаях. У 57,1% (8) наблюдаемых микобактерии обладали широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

У 92,9% (13) наблюдаемых микобактерии были не чувствительны к стрептомицину, более половины основной группы имели офлоксацин-, этамбутол-, пиразинамид- и канамицинустойчивых бактерий. С меньшей частотой выявлялась устойчивость к амикацину, этионамиду, капреомицину, ПАСК и реже всего – к циклосернину (7,1%, 1 человек) Таким образом, спектр лекарственной устойчивости в I группе был очень широким (Рис. 7).

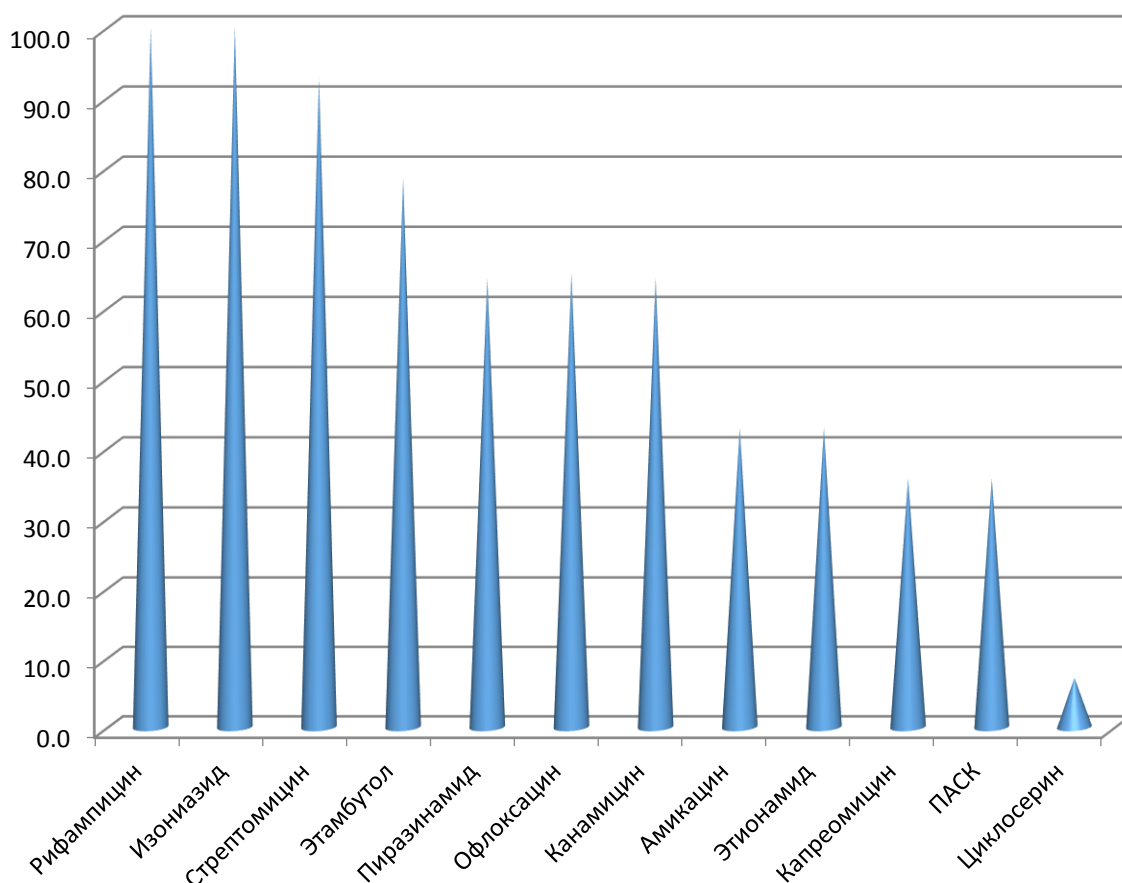


Рис.7. Удельный вес устойчивости к противотуберкулёзным препаратам в I группе

Пациенты принимали различные комбинации лекарственных средств (Рис. 8). Наиболее часто (более половины группы) циклосерин, фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин), ПАСК, пиразинамид.

Все пациенты получали тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат в суточной дозе — 0,4-0,8 г., что соответствовало 8,6-10,5 мг/кг. Препарат принимался перорально однократно в сутки.

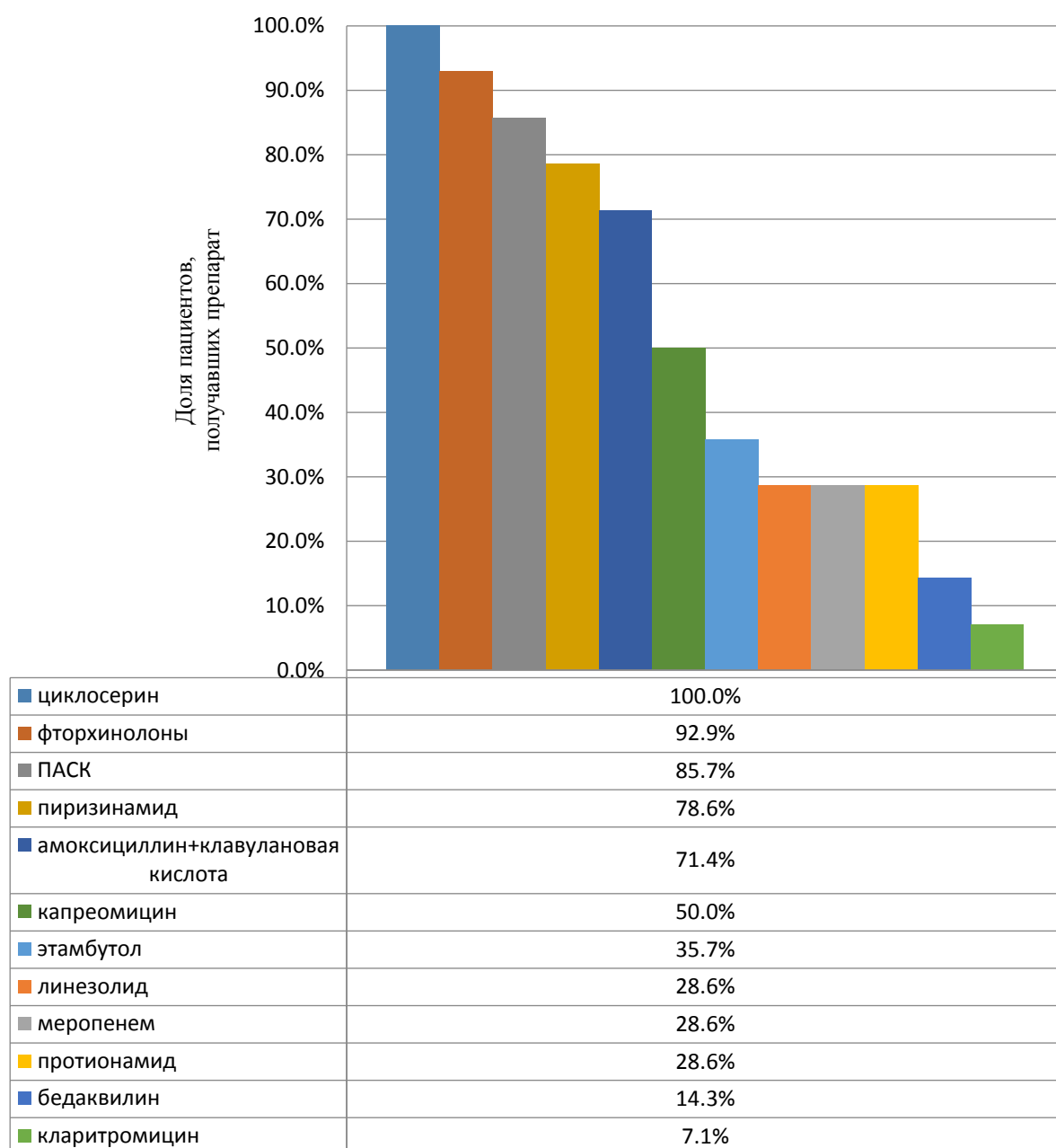


Рис. 8. Противомикробные препараты, принимаемые пациентами I группы

Из 17 человек, консультированных эндокринологом в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии амбулаторно, была сформирована II группа исследования (10 пациентов).

Критерий включения:

- зафиксированное хотя бы однократно повышение ТТГ выше верхней границы нормального диапазона.

Критерий исключения:

- наличие туберкулёза или подозрения на данное заболевание.
- ВИЧ-инфекция

В отличие от основной группы в группе сравнения преобладали женщины (80%) и пациенты были старше (средний возраст $38 \pm 10,9$ лет (от 24 до 55 лет)). (Рис. 9). Никто из пациентов не принимал постоянно лекарственных средств.

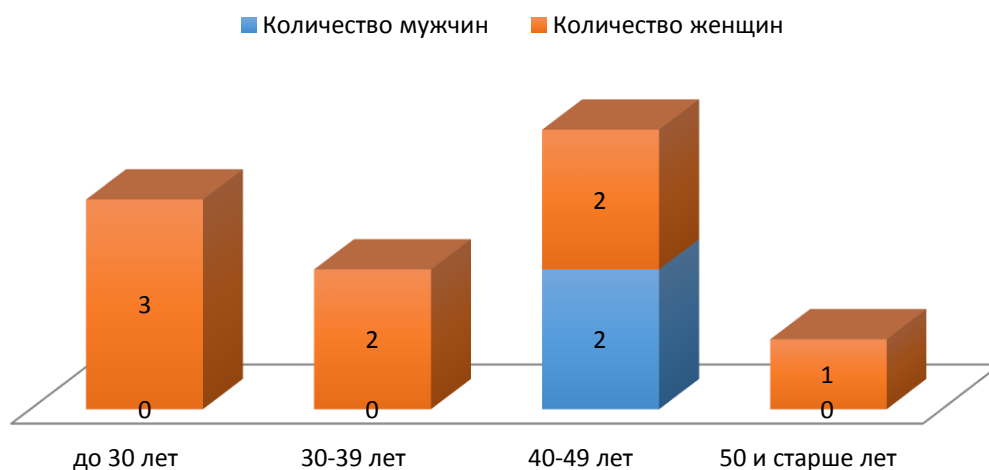


Рис. 9. Распределение пациентов II группы по полу и возрасту

В группе сравнения в 70% был поставлен диагноз аутоиммунный тиреоидит (АИТ), 20% - диффузный узловой нетоксический зоб (ДУНЗ) и 10% - диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) (Рис. 10). Что согласуется с результатами Строева Ю.И. о том, что ведущей причиной гипотиреоза в общей популяции является аутоиммунное поражение щитовидной железы [15].

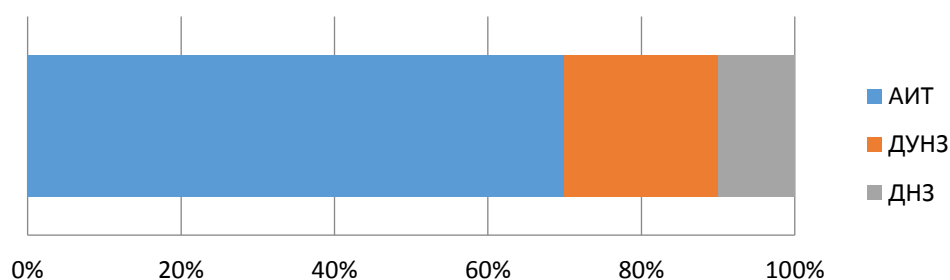


Рис. 10. Распределение пациентов II группы по диагнозам

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для культивирования МБТ сотрудники СПб НИИ ФП использовали плотные яичные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-П, также работали с автоматизированной системой BACTEC MGIT 960. Принадлежность выделенной культуры к *M. tuberculosis* подтверждали микроскопией (окраска по Цилю-Нильсену) и последующим исследованием методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на анализаторе iCycler iQ5, BioRad (США).

Чувствительность культур микобактерий к противотуберкулёзным препаратам определяли непрямой методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена и модифицированным методом пропорций в жидкой среде Middlebrook 7H9 с противотуберкулёзными препаратами с детекцией роста на системе BACTEC MGIT 960.

Функционирование щитовидной железы оценивалась с помощью иммуноферментного анализа венозной плазмы крови - определялось содержание тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (общ. Т₃), общего и свободного тироксина (общ. Т₄ и св.Т₄), антител к тиреопероксидазе (АТ_{ТПО}). ТТГ определялся с использованием хемилюминесцентного анализатора ELECSYS 2010, Roche Diagnostics.

Жалобы пациентов анализировались согласно записям лечащего врача, эндокринолога и других специалистов.

Пациентам с различной частотой выполнялся клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, креатинин, мочевины, общий холестерин, глюкоза). Еженедельно определялись артериальное давление и частота сердечных сокращений с помощью автоматического тонометра.

Выполнялась электрокардиография. Корригированный интервал QT определялся по формуле Bazett (при ЧСС 60-100 уд/мин), по формуле

Framingham (при ЧСС ниже 60 или выше 100 ударов в минуту). Удлиненным считался интервал более 450 мсек для мужчин и более 460 мсек для женщин.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), которая помимо концентрации креатинина в сыворотке крови учитывает пол, возраст, вес и рост пациента.

У 85,7% (12) обследованных было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы после консультации с эндокринологом.

2.3. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе исследования данные вносились в таблицы Excel для дальнейшей обработки. В настоящей работе данные представлены в виде $M \pm \delta$, где M – средняя арифметическая, δ – среднее квадратическое отклонение.

Достоверность различий между сравниваемыми средними величинами осуществляли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Разница показателей считалась достоверной при $p < 0,05$. Нормальность распределения проверялась в программе STATISTICA 13.2.

Связь между показателями оценивалась с помощью коэффициента корреляции (r), при $r=0$ считалось, что связи нет, $|r| < 0,3$ – связь слабая, при $0,3 \leq |r| \leq 0,7$ – умеренная, при $|r| > 0,7$ – связь между показателями сильная. Регрессионный анализ выполнялся с помощью Microsoft Excel. Количество участвовавших в расчёте обозначалось буквой n .

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ГИПОТИРЕОЗА В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В I группе клиническая картина была более многообразна, чем в группе II (*Рис. 11*). Что было ожидаемо, учитывая основную патологию I группы и принимаемые противотуберкулёзные препараты. Наиболее частыми были жалобы на слабость, утомляемость, «общее недомогание» в обеих группах наблюдения, но у больных туберкулёзом встречались чаще (85,7% против 50%, $p<0,1$). Отёчность/пастозность лица была одним из наиболее частых проявлений гипотиреоза у больных туберкулёзом (85,7% против 10%, $p<0,001$). Наиболее отёчны были периорбитальные области. Бессонница и дневная сонливость также встречались в I группе чаще (42,9% против 10%, $p<0,1$, и 64,3% против 10%, $p<0,002$, соответственно). Больные туберкулёзом чаще жаловались на сухость кожных покровов (42,9% против 10%, $p<0,1$). Чаще встречались местные симптомы (дискомфорт в области щитовидной железы, ощущение удушья, «ком в горле») – 21,4% против 10%, $p>0,1$.

В отличие от I группы пациентов без туберкулёза не беспокоила эмоциональная лабильность (21,4% против 0%, $p<0,1$), апатия, пессимизм (14,3% против 0%, $p>0,1$), раздражительность (28,6% против 0%, $p<0,05$) и плаксивость (7,1% против 0%, $p>0,1$). Также снижения аппетита ни у одного пациента из группы сравнения не было в отличие от основной выборки, где данные симптом имел место быть в 35,7% случаев, $p<0,02$. На ощущение замерзания конечностей жаловались 14,3% больных группы, такого симптома в группе сравнения не выявлялось ($p>0,1$).

Единственной жалобой, которая встречалась в контрольной группе чаще, стало выпадение волос (14,3% против 30%, $p>0,1$). Это можно объяснить преобладанием в данной выборке женщин. Мужчины обеих групп на потерю волос не жаловались.

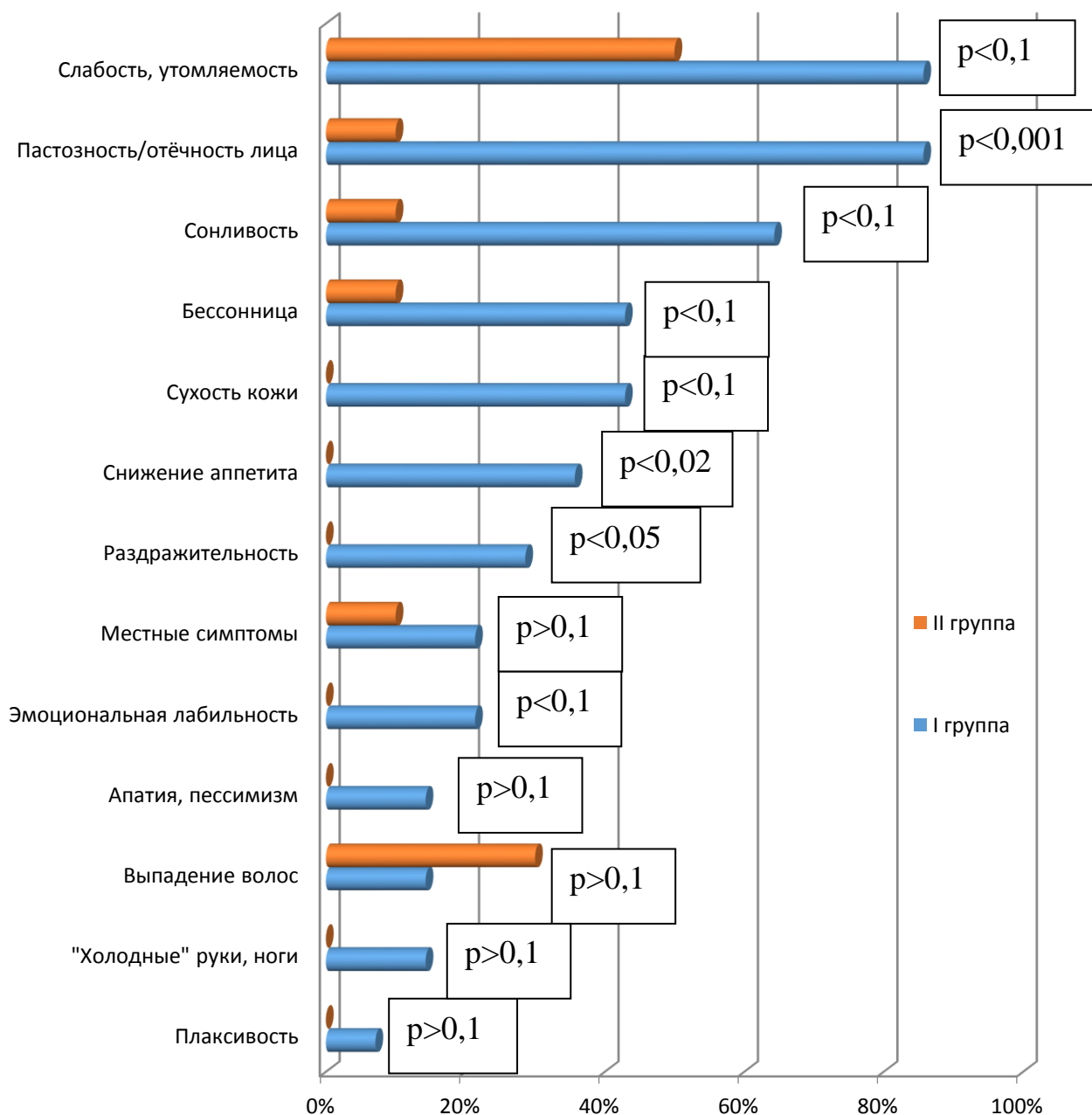


Рис. 11. Жалобы пациентов в I и II группах

Достоверными оказались только различия в частоте пастозности/отёчности лица, сонливости, снижении аппетита и раздражительности ($p < 0,05$).

Большая «тяжесть» клинической картины в I группе также может быть обусловлена тем, что большинство из названных проявлений гипотиреоза часто выявляются у получающих лечение МЛУ-туберкулёза с эутиреойдным статусом и только при возникновении отёчности лица и местных симптомов, пациент направлялся к эндокринологу.

При сравнении частоты симптомов у больных туберкулёзом с субклиническим (ТТГ менее 10 мМЕ/л, 4 человека) и манифестным гипотиреозом (ТТГ более 10 мМЕ/л 10 человек), оказалось, что только раздражительность встречалась достоверно чаще у больных с ТТГ более 10 мМЕ/л (0% против 40%, $p < 0,05$). Интересно, что местные симптомы (дискомфорт в области щитовидной железы, ощущение удушья, «кома в горле») чаще имелись у больных с субклиническим гипотиреозом (50% против 10%, $p > 0,1$), но выявленная разница недостоверна. Плаксивости, апатии и пессимизма не выявлялось при субклиническом нарушении функционирования щитовидной железы.

3.2. ОСОБЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Среднее содержание ТТГ у больных туберкулёзом – $59,1 \pm 51,1$ мМЕ/л, что существенно выше, чем в исследованиях в Индии – 12,86 мМЕ/л [21] и Томске – 25,0 [50], где пациенты получали только ПАСК и этионамид. В группе II данный показатель составил $8,7 \pm 3,2$ мМЕ/л, у 70% гипотиреоз был субклиническим. Различия между I и II группами статистически значимы ($p < 0,002$). В I группе гипотиреоз был субклиническим в 28,6% случаев, во II в 80%. Данные результаты демонстрируют значительно более тяжелую степень нарушения функции щитовидной железы в основной группе наблюдения (Рис. 12).

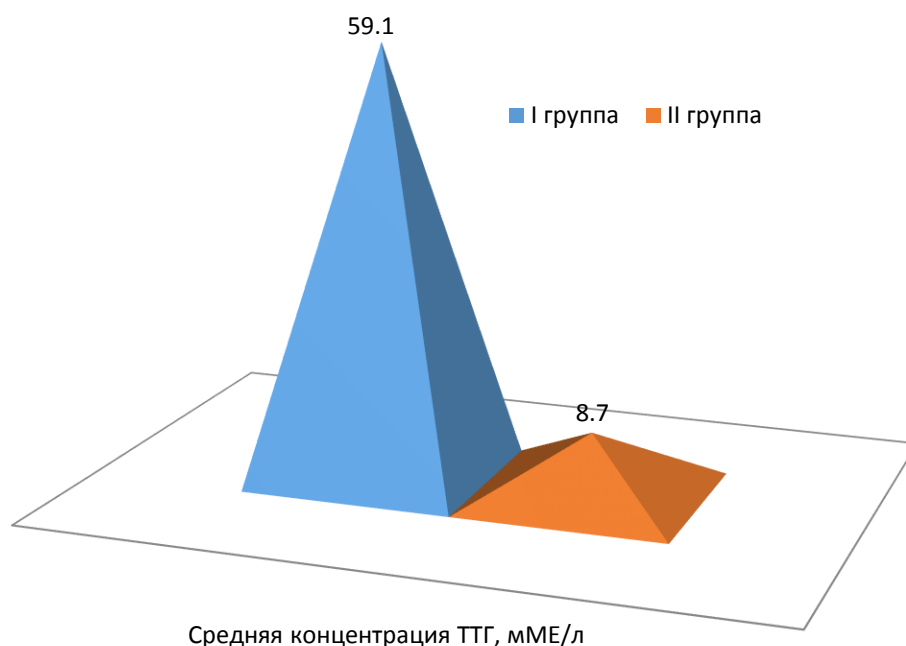


Рис. 12. Средняя концентрация ТТГ в изучаемых группах

Между суточной дозой тиюреидоиминометилпиридиния перхлората и значением ТТГ выявлена умеренная положительная корреляционная связь ($r=0,38$). Но полученные результаты статистически не значимы ($p>0,1$).

Между возрастом и содержанием ТТГ связь отсутствовала ($r=0$).

В среднем от начала получения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората до обнаружения повышенного уровня ТТГ проходило $86,1 \pm 33,5$ дней ($n=13$) – Рис. 13, что значительно меньше, чем в наблюдениях групп, получающих только ПАСК и тионамиды – 153-324 (в среднем 215) [21,26,43,49,50]. У одного пациента гипотиреоз был диагностирован через 274 дня от старта терапии, он был исключён из расчёта данного среднего значения, так как, скорее всего гипотиреоз возник раньше, но был заподозрен лечащим врачом только при появлении отёчности лица. Из Рис. 13 видно, что в течение первого месяца лечения ни у кого гипотиреоз диагностирован не

был, у большинства (69,2%) наблюдаемых повышенный уровень ТТГ был обнаружен на втором и третьем месяце лечения.

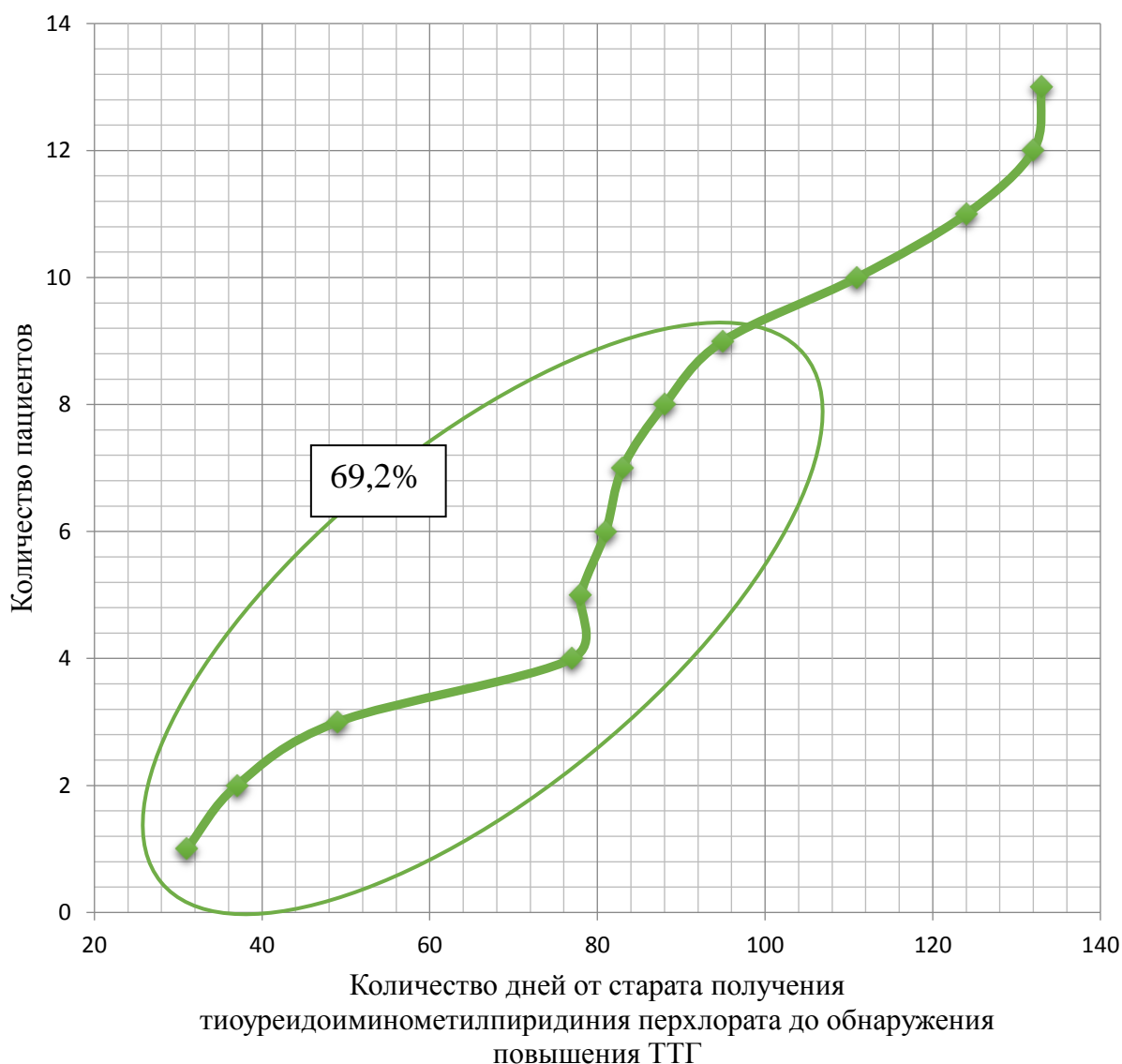


Рис. 13. Количество пациентов с гипотиреозом в зависимости от длительности лечения

Как видно на Рис. 14 уровень ТТГ до начала терапии левотироксином значительно различался. Для дальнейшего анализа I группа была разделена на подгруппы: Ia – ТТГ ≤ 10 мМЕ/л (4 человека, субклинический гипотиреоз), Ib – ТТГ 10-70 мМЕ/л (5 человек) и Iv – ТТГ ≥ 70 мМЕ/л (5 человек).

В Ia подгруппе 25% - лица мужского пола, в Ib – 40% и в Ib – 80%. Из чего можно сделать вывод, что у мужчин в основной группе гипотиреоз был более выраженным. Действительно, среднее значение ТТГ у женщин ($35,1 \pm 31,7$ мМЕ/л) в 2,4 раза меньше, чем у мужчин ($83,1 \pm 49,9$ мМЕ/л, $p=0,1$), но полученные различия статистически не значимы.

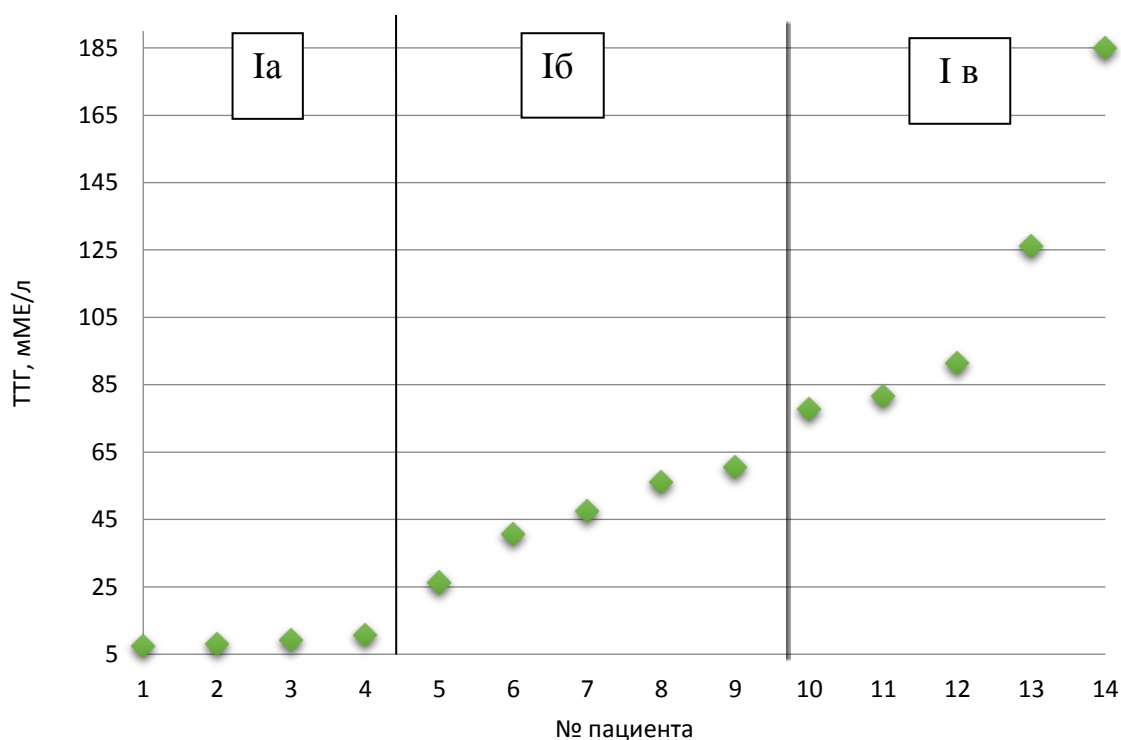


Рис. 14. Вариация содержания ТТГ в I группе

Содержание АТ_{ТПО} во всех случаях было в норме (менее 5,6 Ед/мл).

Щитовидная железа при УЗИ была увеличена у 41,7% ($n=12$) больных туберкулёзом (0% из Ia подгруппы, 50% - Ib и у 75% из Ib, что отражает закономерное увеличение объёма железы при увеличении ТТГ) и у 10% контрольной группы. Различия между I и II группой недостоверны ($p < 0,1$).

Известно, что выраженность гипотиреоза не всегда коррелирует с уровнем ТТГ [42]. Для оценки тяжести нарушения функции щитовидной железы предпочтительнее определять концентрации свободных T_3 и T_4 [42].

В Ia подгруппе концентрации свободного T_4 находилась в пределах нормального диапазона, что подтверждает субклинический гипотиреоз.

В Ib подгруппе у двух наблюдаемых содержание в крови общего T_4 было снижено до 53 и 42,7 нмоль/л (нормальный диапазон 67-161 нмоль/л).

В Iv подгруппе этот показатель в двух случаях был ниже нижнего предела обнаружения (менее 12,9 нмоль/л). При этом симптомы гипотиреозы были немногочисленны (в обоих случаях: слабость, отёчность лица, эмоциональная лабильность).

Вышесказанное выступает в пользу закономерного утяжеления гипотиреоза при повышении ТТГ в исследуемой совокупности.

У пациента с максимальным в изучаемой совокупности уровнем ТТГ (184 мМЕ/л) концентрация свободного T_4 оказалась очень низкой 3,6 пмоль/л (референсный диапазон 10,2-23,2 пмоль/л). Больной предъявлял большинство выше описанных жалоб (*Рис. 11*), несколько дней отказывался от пищи, был в крайне угнетённом настроении. После начала заместительной гормональной терапии в течении нескольких дней состояние нормализовалось.

Для оценки тяжести нарушения тиреойдного статуса и выяснения, отражает ли уровень ТТГ тяжесть гипотиреоза в данной группе, были проанализированы результаты клинического и биохимического анализов крови, артериальное давление, данные электрокардиографии у больных за 1-7 дней до обнаружения повышенного ТТГ (*Таб. 3*).

Рассчитанная по формуле по формуле СКД-ЕРІ скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных туберкулёзом в 58,3% случаев была менее 90 мл/мин/1,73 м², в 25% - менее 60 мл/мин/1,73 м². Среднее значение в I группе 84±23, во II - 74±9,9 мл/мин/1,73 м², различие не значимо ($p > 0,1$)

Оказалось, что у больных туберкулёзом между скоростью клубочковой фильтрации и уровнем ТТГ имеется сильная отрицательная связь ($r = - 0,77$, $p < 0,01$, $n=11$, *Рис. 15*).

Данные результаты могут быть следствием сниженной СКФ до развития гипотиреоза и накоплением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в крови, что может усиливать его антитиреодный эффект. Фармакокинетика препарата недостаточно изучена и пути выведения из организма неизвестны [5]. Но на старте лечения у всех пациентов I группы СКФ была более 90 мл/мин/1,73 м², и корреляции между начальной СКФ и уровнем ТТГ не обнаружено ($r = -0,09$, $p > 0,1$).

Известно, что при гипотиреозе повышается концентрация креатинина и снижается СКФ, то есть полученная зависимость может быть следствием увеличения тяжести гипотиреоза с увеличением ТТГ в данной группе. Оба пациента с ТТГ более 100 мМЕ/л не участвовали в выше представленном расчёте, так как концентрация креатинина определялась у них задолго до обнаружения повышенного ТТГ.

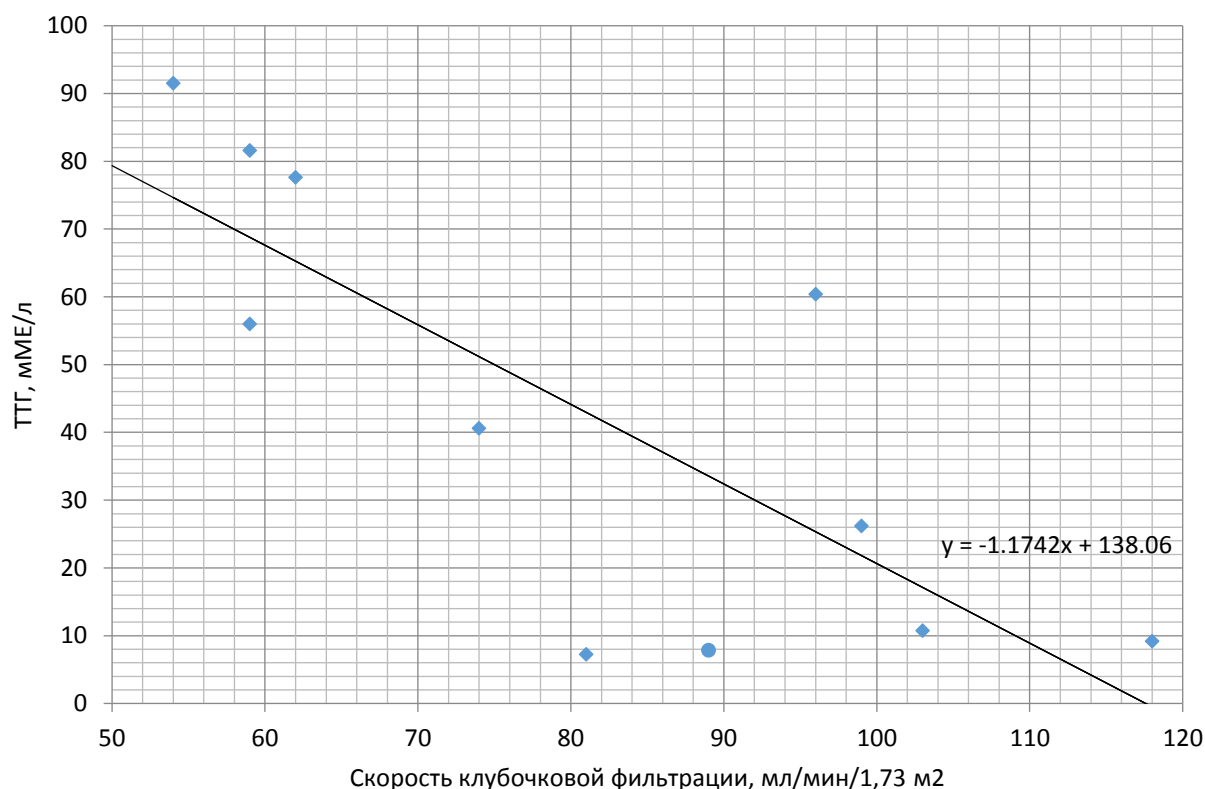


Рис. 15. Корреляция между уровнем ТТГ и скоростью клубочковой фильтрации

На *Рис. 15.* видно, что в трёх случаях наблюдалось значительное отклонение от выявленной зависимости: в двух случаях при ТТГ менее 10 мМЕ/л СКФ была снижена на 20-30 мл/мин/1,73 м² от ожидаемой. В другом случае при ТТГ 60 мМЕ/л СКФ была выше примерно на 30 мл/мин/1,73 м² от ожидаемой величины.

В группе сравнения (II группа) корреляция между ТТГ и СКФ была недостоверно слабой ($r = -0,11$, $n = 6$, $p > 0,1$).

Между частотой сердечных сокращений и уровнем ТТГ обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,64$, $p < 0,01$, $n = 14$, *Рис. 16.*).

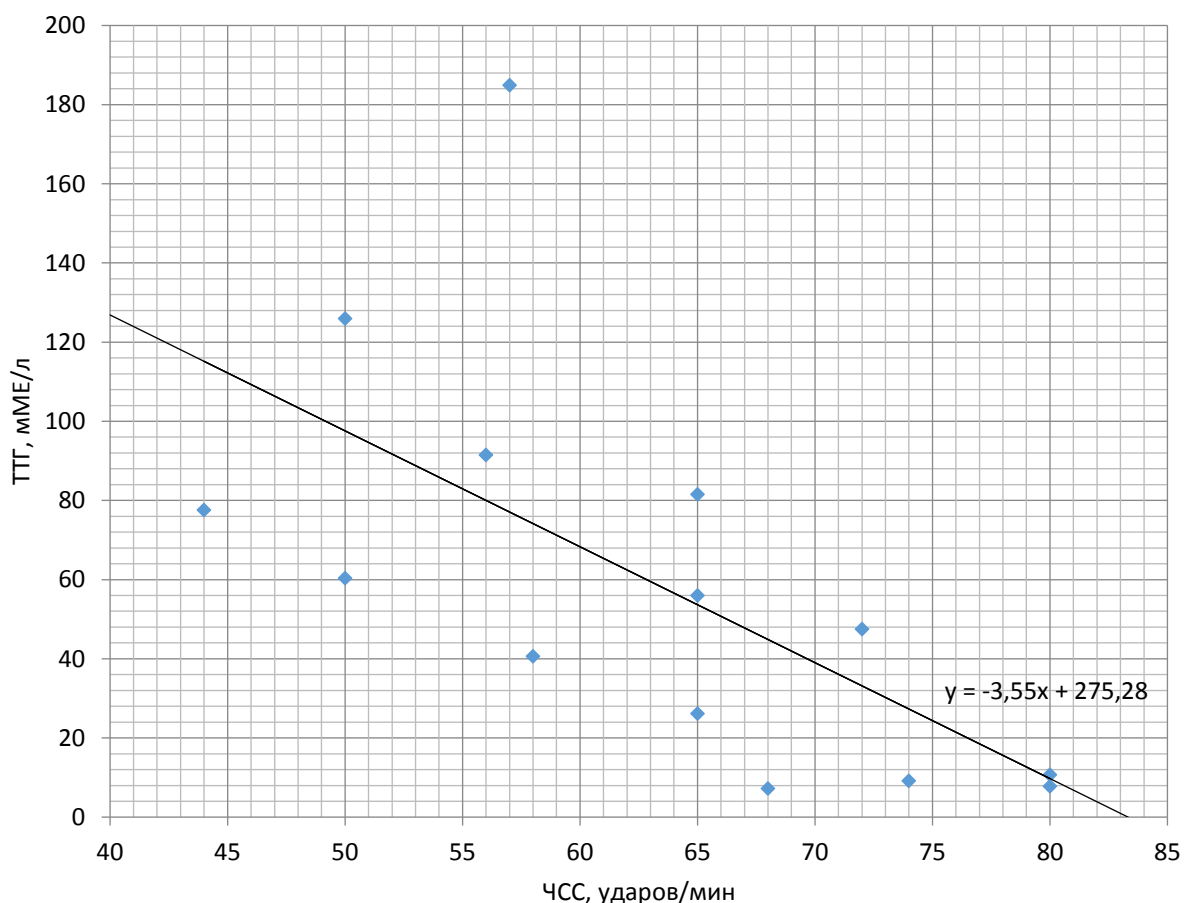


Рис. 16. Корреляция между уровнем ТТГ и частотой сердечных сокращений

Полученная зависимость также выступает в пользу предположения о том, что с увеличением ТТГ в данной выборке тяжесть гипотиреоза нарастала. Наиболее уклоняющейся от выявленной зависимости вариантой оказался пациент с максимальным ТТГ- 185мМЕ/л. Как видно из *Рис. 16*, его ЧСС примерно соответствовала ТТГ 70 мМЕ/л. Возможно, при превышении определённого порога ТТГ связь теряет линейный характер. При исключении данного больного из расчёта связь между ТТГ и ЧСС становится даже сильной ($r = - 0,76$, $p < 0,01$, $n=13$).

При определении коэффициента корреляции между уровнем ТТГ и длительностью скорректированного интервала QT (сQT), получено значение 0,01 ($p > 0,1$, $n=14$), но при исключении из расчёта пациента с максимальным ТТГ получена умеренная положительная связь ($r = 0,37$, $p > 0,1$, $n=13$). Но результат статистически не значим.

Таб. 3. Связь между уровнем ТТГ и различными показателями у пациентов I группы

Показатель	r	Достоверность	Количество пациентов
Гемоглобин	-0,04	$>0,1$	14
Мочевина крови	0,7	$>0,1$	5
Глюкоза крови	- 0,25	$>0,1$	9
Общий холестерин	0,7	$>0,1$	4
Общий белок	0,15	$>0,1$	8
АЛТ	0,01	$>0,1$	13
АСТ	0,07	$>0,1$	13
СКФ	- 0,77	$<0,01$	11
Систолическое АД	0,13	$>0,1$	10
Диастолическое АД	- 0,31	$>0,1$	10
ЧСС	- 0,76	$<0,01$	13
сQT	0,37	$>0,1$	13

У всех больных туберкулёзом содержание гемоглобина было ниже нормального диапазона (менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин). Средняя концентрация данного белка в I группе - $113,9 \pm 9,0$ г/л. Во II группе анемия диагностирована только у 1 пациента (10%). Средняя концентрация гемоглобина $133,7 \pm 12,5$ г/л ($p < 0,001$).

Между ТТГ и концентрацией мочевины, общего холестерина в крови определена умеренная положительная корреляционная связь; с АСТ, общим белком, систолическим АД – слабая положительная; между ТТГ и концентрацией глюкозы - слабая отрицательная, с диастолическим АД – умеренная отрицательная, с АЛТ – связи нет, но полученные результаты не значимы ($p > 0,1$) (Таб. 3).

Концентрация АЛТ у всех больных туберкулёзом на момент диагностирования гипотиреоза была нормальной, среднее значение $11,8 \pm 5,4$ Ед/л. АСТ у 14,3% превышала верхнюю границу нормы, среднее содержание 26 ± 14 Ед/л. Во II группе наблюдения средняя концентрация АЛТ оказалась больше - 20 ± 5 Ед/л, а АСТ ниже $20,7 \pm 7,4$ Ед/л, но полученные различия статистически не значимы ($p > 0,1$).

Большинство пациентов (78,6%) от старта терапии до диагностирования гипотиреоза прибавили в весе (от 0,5 до 12 кг), но часть больных потеряли от 1 до 7 кг. Связи между уровнем ТТГ и динамикой веса не выявлено ($r = 0,04$, $p > 0,1$, $n = 140$).

3.3. ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

При обнаружении нарушения функции щитовидной железы, назначалась заместительная терапия левотироксином.

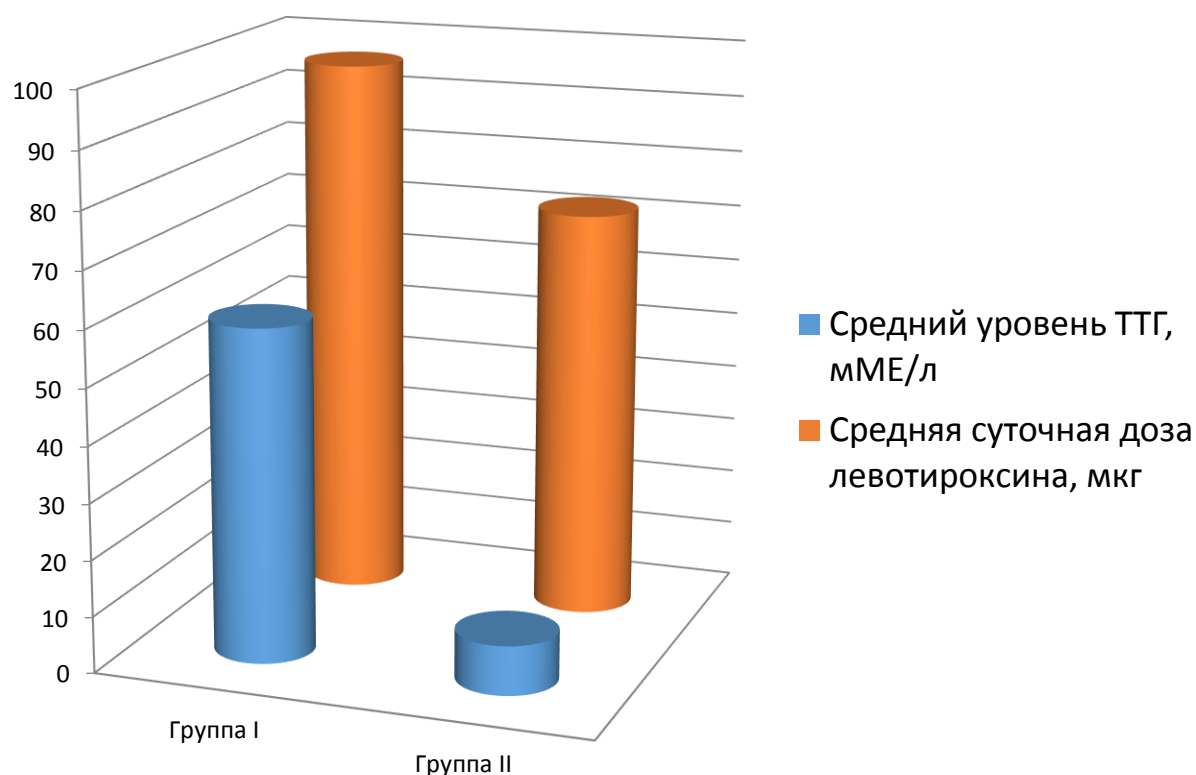


Рис. 17. Соотношения среднего уровня ТТГ и средней необходимой дозы левотироксина в изучаемых группах

В основной группе для восстановления клинически эутиреоидного статуса требовалось в среднем $96,4 \pm 30,8$ мкг левотироксина в сутки, в контрольной группе - $72,5 \pm 21,9$ мкг ($p < 0,05$). Но относительно среднего уровня ТТГ в изучаемых совокупностях, гипотиреоз у больных туберкулёзом корригировался «легче» (меньшей дозой тироксина) (Рис. 17).

В Ia подгруппе требовалось в среднем 81 мкг гормона, в Ib – 105 мкг, в Iv - 100 мкг. Различия между подгруппами недостоверны ($p < 0,1$). То есть несмотря на значительное повышение ТТГ в Iv подгруппе (более 70 мМЕ/л), для коррекции состояния было необходимо в среднем та же доза левотироксина, что и в Ib подгруппе.

Отмена тиюреидоиминометилпиридиния перхлората не требовалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При получении ПАСК с протионамидом/этионамидом у 10-69% развивается гипотиреоз [22,24,26,31,32,43,44,49,50]. Часто дефицит тиреойдных гормонов остаётся бессимптомным [47]. Единственная жалоба, встречающаяся достоверно чаще у больных туберкулёзом с гипотиреозом по сравнению с таковыми без гипотиреоза – слабость [22]. Данные результаты объясняют необходимость скрининга тиреойдного статуса при лечении противотуберкулёзными препаратами независимо от наличия клинической картины нарушения функции щитовидной железы.

При получении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората гипотиреоз диагностируют в 16,1-24% случаев [2,25]. В группе пациентов, принимающих изучаемый препарат, достоверно чаще встречается данное эндокринное нарушение по сравнению с группой принимающих только ПАСК и тионамиды [10].

В данной работе впервые был предположен механизм «гипотиреозогенного» эффекта тиюреидоиминометилпиридиния перхлората. В структуре соединения имеется остаток тиомочевины и перхлорат-анион, известные своей способностью нарушать образование тиреойдных гормонов [4,19,49,55], что может вызывать существенное нарушение функционирования щитовидной железы.

У больных туберкулёзом в среднем через 86 дней от старта получения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, диагностировался гипотиреоз. При лечении только ПАСК и тионамидами требуется более чем в 2 раза больше времени – в среднем 215 дней [21,26,43,49,50]. Среднее значение ТТГ 59,1 мМЕ/л, значительно превышало данный показатель в группе сравнения (8,7 мМЕ/л). У большинства пациентов I группы гипотиреоз был манифестным, у большинства из II группы – субклиническим. При лечении только ПАСК и тионамидами средняя концентрация ТТГ более чем в 2 раза ниже - 12,86-25,0 мкМЕ/л [21,50]. Более быстрое развитие дефицита

тиреоидных гормонов и более высокое значение ТТГ может говорить о существенном «гипотиреозогенном» действии изучаемого препарата.

Однако, несмотря на существенные различия в концентрации ТТГ между больными туберкулёзом и группой сравнения только жалобы пастозность/отёчность лица, сонливость, снижение аппетита и раздражительность достоверно чаще встречались в основной совокупности. У пациентов I группы клиническая картина была более многообразной, но многие симптомы гипотиреоза могли быть побочными явлениями противотуберкулёзной терапии и симптомами основного заболевания.

Также значимых различий не выявлено при сравнении средних значений концентрации печёночных трансаминаз, мочевины, глюкозы, общего белка, общего холестерина, рассчитанной скорости клубочковой фильтрации, частоты сердечных сокращений, артериального давления.

Дефицит тиреоидных гормонов успешно корректировался назначением левотироксина. Отмена препарата не требовалась. Данные результаты согласуются с работами, проведёнными в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии ранее [2,10,25].

Для коррекции гипотиреоза у больных туберкулёзом требовались большие дозы левотироксина, чем во II группе. Но полученный результат, возможно, не говорит о большей степени дефицита тиреоидных гормонов в основной группе, чем в группе сравнения. Данное предположение основано на известном факте нарушения активности периферической дейодиназы у больных туберкулёзом и снижении концентрации наиболее активного тиреоидного гормона T_3 [36], в связи с чем при лечении гипотиреоза могут требоваться большие дозы тироксина.

Для надёжного определения тяжести гипотиреоза у больных туберкулёзом, получающих тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, в дальнейшем необходимы исследования с определением концентрации гормонов щитовидной железы, креатинфосфокиназы, общего холестерина,

времени релаксации ахиллова рефлекса, как признанных маркеров тяжести гипотиреоза [36].

В дальнейшем было бы также интересно сравнить эффективность монотерапии левотироксином и комбинированной терапии с трийодтиронином. Комбинированная терапия может оказаться более эффективной и экономически выгодной, так как у больных туберкулёзом снижена активность периферической дейодиназы.

Для выяснения является ли нарушение тиреоидного статуса обратимым, необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами после окончания лечения.

Целесообразно проводить скрининг ТТГ у всех пациентов, получающих тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат ежемесячно для своевременного обнаружения и коррекции гипотиреоза.

ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулёзом, получающих тиюреидиминометилпиридиния перхлорат достоверно чаще выявляются жалобы на пастозность/отёчность лица, сонливость, снижение аппетита и раздражительность, чем в группе сравнения.
2. Средняя концентрация ТТГ в основной группе значительно превышает таковую в группе сравнения (59,1 против 8,7 мМЕ/л $p<0,002$). Повышенный уровень ТТГ выявлялся в среднем через 86 дней от старта терапии. В I группе достоверно ниже средняя концентрация гемоглобина ($p<0,001$). Значимых различий в концентрации печёночных трансаминаз, мочевины, глюкозы, общего белка, общего холестерина, артериальном давлении не обнаружено. У больных туберкулёзом обнаружена отрицательная корреляционная связь между ТТГ и СКФ, ТТГ и ЧСС.
3. Гипотиреоз у больных туберкулёзом корректировался большими дозами левотироксина (96,4 против 72,5 мкг), но относительно уровня ТТГ – меньшими, чем в группе сравнения. Отмена тиюреидиминометилпиридиния перхлората не требовалась

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляева Е.Н. Применение Перхлозона в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя //Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье: Тезисы XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2015 - с. 74-75.
2. Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата Перхлозон// Туберкулёз и болезни лёгких, 2015, №7 - с. 24.
3. Внутренние болезни: учебник/ Под редакцией В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, Н.А. Мухина. 3-е изд., испр. и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т.2.- 896 с.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских ВУЗов). СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 688 с.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Перхлозон», 2013г. - 6с.
6. Николаева С.В. Изучение влияния противотуберкулезного препарата Перхлозон на течение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия// Туберкулёз и социально значимые заболевания, 2014, № 1-2 – с.101-102.
7. Николаева С.В. Опыт применения противотуберкулезного препарата Перхлозон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в республике Бурятия // Туберкулёз и болезни лёгких, 2015, №10 - с.64-66.
8. Павлова М.В., Виноградова Т.И, Яблонский П.К. История открытия и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного

- препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозон)//
Здоровье нации – новая стратегия, 2015, №1 (31) — с. 30-32.
9. Павлова М. В., Чернохаева И. В., Беляева Е. Н., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Арчакова Л. И., Яблонский П. К. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлозона) // Туберкулёз и болезни лёгких, 2015, №7 - с.102-103.
 10. Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Сравнительный анализ нежелательных реакции на фоне стандартной терапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя при включении препарата Перхлозон /III Конгресс национальной ассоциации фтизиаторов, 2014 - с. 101-102.
 11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2003 г. (ред. от 29.10.2009) №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
 12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
 13. Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К., Сапожникова Н.В., Виноградова Т.И., Чернохаева И.В., Беляева Е.Н. Эволюция фтизиатрии — это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза // Практическая медицина, 2014, № 7 (83) - с.1227-1132.
 14. Степанян И.Э., Пунга В.В., Якимова М.А., Ерохин В.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Вестник Российского государственного медицинского университета, 2013, № 5-6 – с. 101-105.
 15. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит и Желчнокаменная болезнь (к 100-летию открытия болезни Хасимото) // Здоровье – основа

человеческого потенциала: проблемы и пути их решения, 2012, №2 – с. 493-500.

16. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 240 с.
17. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации URL: <http://mednet.ru>
18. Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Сапожникова Н.В., Гаврилов П.В., Журавлев В.Ю., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминометилпиридиния (Перхлозон)// Практическая медицина, 2015, №3 (88) - с. 81-85.
19. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.
20. Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития // Медицинский альянс, 2013, №3 – с. 5–24.
21. Akshata J.S., Swapna R., Chakraborty A., Somashekar M., Buggi S. Hypothyroidism in MDR-TB treatment – Rare occurrence but a major concern // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2015, № 64, p.671–674.
22. Bares R., Khalid N., Daniel H., Dittmann H., Reimold M., Gallwitz B., Schmotzer C. Hypothyroidism during Second-line Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis: A Prospective Study // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2016, № 20 - p. 876-881.
23. Bartmann K. Antituberculosis Drugs. Berlin: Springer-Verlag, 1988. – 566 p.
24. Brust J.C., Shah N.S., van der Merwe T.L, Bamber S., Ning Y., Heo M., Moll A.P., Loveday M., Laloo U.G., Friedland G.H., Gandhi N.R. Adverse events in an integrated, home-based treatment program for MDR-TB and HIV in Kwa

- Zulu-Natal, South Africa//Journal of acquired immune deficiency syndromes, 2013, № 62(4) - p.436–440.
25. Chernokhaeva I., Pavlova M., Starshinova A., Sapozhnikova N., Belaeva E., Zhuravlev V., Archakova L., Yablonskii P. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) // International Journal of Technical Research and Applications , 2015 – Vol. 3 - p. 59-62.
 26. Chhabra N., Gupta N., Aseri M.L., Mathur S.K., Dixit R. Analysis of thyroid function tests in patients of multidrug resistance tuberculosis undergoing treatment//Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 2011, Vol. 2 (4) – p. 282-285.
 27. Clausen K.H., Kjerulf-Jensen K. Antithyroid Effect of p-Amino-salicylic Acid and m-Aminophenol //Nordisk medicin, 1951, № 45(13) - p. 475-477.
 28. Connor A., Taylor J.E. Renal impairment resulting from hypothyroidism// Clinical Kidney Journal, 2008, № 1 (6) – p. 440-441.
 29. Davies H. T., Galbraith H. B. Goitre and hypothyroidism developing during treatment. with P.A.S.// British Medical Journal, 1953, №1 – p. 1261.
 30. Drucker D., Eggo M. C., Salit I. E., Burrow G. N. Ethionamide-Induced Goitrous Hypothyroidism //Annals of Internal Medicine, 1984, № 100 - p. 837-839.
 31. Elmahallawy I. I., Bakr R. M., Mabrouk A. A., Omar R. M. Treatment outcomes among patients with multi-drug resistant tuberculosis in Abbassia Chest Hospital from July 2006 to June 2010// Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2012, № 61 - p. 337–342.
 32. Furin J. J., Mitnick C. D., Shin S. S., Bayona J., Becerra M. C., Singler J. M., Alcantara F., Castañeda C., Sanchez E., Acha J., Farmer P. E., Kim J. Y. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis// The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2001, № 5 (7) - p. 648–655.

33. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R., Singer P.A., Woeber K.A. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association// Endocrine practice, 2012, Vol. 18 (6) – p. 988-1028.
34. Gopal P, Dick T. The new tuberculosis drug Perchlozone shows cross-resistance with Thiacetazone //International Journal of Antimicrobial Agents, 2015, № 45 (4) – p. 430-433.
35. Gupta J., Breen R. A., Milburn H.J. Drug induced hypothyroidism in patients receiving treatment for multi-drug resistant tuberculosis // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2012, № 16 (9) - p. 1278.
36. Hill A.R., Schmidt J., Schussler G.C. Rapid changes in thyroid function tests upon treatment of tuberculosis // Tuberculosis and Lung Disease, 1995, № 3 - p. 223–229.
37. Ige O.M., Akinlade K.S., Rahamon SK., Edem V.F., Arinola O.G. Thyroid function in multidrug-resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus (HIV) infection before commencement of MDR-TB drug regimen//African Health Sciences,2016, № 16(2) – p. 596-602.
38. Jacobs T.Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic// South African Family Practice, 2012, Vol. 54 (6) – p.531-539.
39. Karabulut A., Cakmak M. Pericardial Tamponade Due to Synergistic Effects of Tuberculosis and Myxedema//Medical Archives, 2010, № 64 (6) - p.377-378.
40. LeFevre M.L. Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement //Annals of Internal Medicine, 2015, № 9 – p. 641-650.
41. McDonnell M.E., Braverman L.E, Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide// The New England Journal of Medicine, 2005, №26 - p. 2757-2759.

42. Meier C., Trittibach P., Guglielmetti M., Staub J., Müller B. Serum thyroid stimulating hormone in assessment of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure: cross sectional survey//British Medical Journal, 2003, Vol. 326 – p. 311-312.
43. Modongo C., Zetola N.M. Prevalence of hypothyroidism among MDR-TB patients in Botswana//International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2012, № 16 (11) – p. 1561–1562.
44. Munivenkatappa S., Anil S., Naik B., Volkmann T., Sagili K.D., Akshatha J.S., Buggi S., Sharada M.A., Kulkarni S., Chadha V.K. Moonan P.K. Drug-Induced Hypothyroidism during Anti-Tuberculosis Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Notes rom the Field // Journal of Tuberculosis Research, 2016, №4 – p.105-110.
45. Nathanson E., Gupta R., Huamani P., Leimane V., Pasechnikov A. D., Tupasi T. E., Vink K., Jaramillo E., Espinal M. A. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative// The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2004, № 8 (11) - p. 1382–1384.
46. Ohnhaus E. E., Burgi H., Burger A., Studer H. The effect of antipyrine, phenobarbitol and rifampicin on thyroid hormone metabolism in man// European Journal of Clinical Invesigation, 1981, № 11 (5) – p. 381-387.
47. Saharia G.K., Ruram A.A., Lyngwa J. Thyroid profile status of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in state of Meghalaya, India //Indian Journal of Tuberculosis, 2015, № 62 (3) – p. 166-170.
48. Sajid K.M., Parveen R., Sabih D.E., Mahmood R. Thyroid function in pulmonary tuberculosis//Journal of the College of Physicians and Surgeons, 2006, № 16 – p. 633–636.
49. Satti H., Mafukidze A., Jooste P.L., McLaughlin M.M., Farmer P.E., Seung K.J. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho// International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2012, № 16 (4) - p. 468–472.

50. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I. Y., Peremitin G. G., Strelis A. K., Mishustin S., Barnashov A., Karpeichik Y.Y., Andreev G., Golubchikova V. T., Tonkel T. P., Yanova G. V., Yedilbayev A., Rich M. L., Mukherjee J. S., Furin J. J., Atwood S., Farmer P. E., Keshavjee S. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia// International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2007, № 11 (12) – p. 1314–1320.
51. Singapore Programme of Research Investigating New Approaches to Treatment of Tuberculosis URL: <http://www.sprinttb.org>.
52. Soumakis S.A., Berg D., Harris H.W. Hypothyroidism in a patient receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis// Clinical Infectious Diseases, 1998, № 27 (4) – p. 910-911.
53. Takasu N., Kinjou Y. , Kouki T., Takara M., Ohshiro Y. , Komiya I. Rifampin-induced hypothyroidism //Journal of Endocrinological Investigation, 2006, Vol. 29 (7) - p. 645–649.
54. Treatment Action Group URL: <http://www.pipelinereport.org/>
55. Wolff J. Perchlorate and the Thyroid Gland// Farmacological reviews, 1998, № 50 (1) - p. 89-105.
56. World Health Organization Global tuberculosis report URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
57. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2008 – 44 p.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Опубликованные научные работы по теме ВКР

1. Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2017. — 680 с.

ГИПОТИРЕОЗ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛПИРИДИНИЯ ПЕРХЛОРАТ

О. Н. Потанина, студ.

*Санкт-Петербургский государственный университет,
кафедра госпитальной терапии. ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии.
Санкт-Петербург, Россия*

В 2012 г. в России зарегистрирован тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (ТУИМПП). Среди побочных эффектов данного препарата особого внимания заслуживает гипотиреоз. У больных туберкулёзом этот синдром часто остаётся недиагностированным, так как даже появление ярких клинических проявлений может быть расценено как симптомы основного заболевания. Среди противотуберкулёзных препаратов к снижению функции щитовидной железы приводят ПАСК, этионамид, протионамид, с которыми ТУИМПП нередко сочетается. Целью данного исследования стало изучение особенностей гипотиреоза у больных туберкулёзом, получающих ТУИМПП.

Проведено ретроспективное изучение 11 историй болезни больных, находившихся на лечении в «СПб НИИ фтизиопульмонологии» с 2014 по

2016 гг. в возрасте от 23 до 52 лет (27,3 % мужчин, 72,7 % женщин). 54,5 % пациентов имели фиброзно-кавернозный, 27,3 % инфильтративный и 18,2 % диссеминированный туберкулез лёгких. Во всех случаях была обнаружена устойчивость возбудителя к стрептомицину, изониазиду, рифампицину; у большей части к офлоксацину (81,8 %), этамбутолу (74,2 %), пипразинамиду и канамицину (72,7 %); 54,5 % — к капреомицину, амикацину и этионамиду; 45,5 % — к ПАСК; 19,4 % — к рифабутину, 9,1 % — к левофлоксацину, рифабутину, циклосерину. Больные получали различные схемы терапии: ПАСК, протионамид, пипразинамид, этамбутол, фторхинолоны, амикацин, циклосерин, амоксициллин, кларитромицин, линезолид, карбопенемы, капреомицин, бедаквилин, тиозонид, цефалоспорины в различных комбинациях. Все больные получали ТУИМПП в дозе 7,9–12,7 мг/кг/сут. При возникновении у лечащего врача подозрений на развитие гипотиреоза больные направлялись к эндокринологу. Среднее время от начала приёма изучаемого препарата до первого визита к эндокринологу составило 80 дней (19–151). Средний уровень ТТГ при первом измерении — 31,66 мЕд/л (4,1–184,9). С помощью УЗИ щитовидной железы в 25 % случаев выявлено её увеличение. Основными жалобами стали слабость, сонливость (90,9 %), отёчность лица (81,8 %), сухость кожи (36,4 %), местные симптомы (ощущение дискомфорта в проекции железы, удушье, «ком в горле») (27,3 %), у 18,2 % эмоциональная лабильность, агрессивность, возбуждение.

Гипотиреоз у больных туберкулёзом, принимающих ТУИМПП, может сопровождаться значительным повышением активности ТТГ, большинство больных жаловались на слабость, сонливость и отёчность лица, только у четверти больных зарегистрировано увеличение объёма щитовидной железы.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Н. И. Привалова, асп.

*Сибирский государственный медицинский университет,
кафедра реабилитологии, физиотерапии и курортологии. Томск, Россия*

Цель исследования — оценить эффективность терапии при различных типах СРК.

Материалы и методы. Было пролечено и обследовано 40 пациентов. Средний возраст пациентов составлял $27,73 \pm 8,17$ года. Диагноз